

**DAS AUFTRETEN EINER NEURODERMITISÄHNLICHEN DERMATITIS
BEI KINDERN NACH HERZTRANSPLANTATION IM ERSTEN LEBENSJAHR
UNTER CYCLOSPORIN A**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Peter René Passoth
aus Porz am Rhein

Gießen 2001

Aus dem Medizinischen Zentrum für Psychosomatische Medizin

Leiter: Prof. Dr. med. C. Reimer
des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. U. Gieler

Gutachter: Prof. Dr. med. W.-B. Schill

Tag der Disputation: 05. Februar 2002

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG -----

1. Neurodermitis	7
1.1 Grundlagen der Neurodermitis	7
1.1.1 Definition	8
1.1.2 Morphologie	9
1.1.3 Epidemiologie	11
1.1.4 Genetik	12
1.1.5 Ätiologie und Pathogenese	13
1.1.5.1 Die Rolle der Zytokine ECP, IgE, IL-4 und IFN- γ bei Neurodermitis	18
1.1.6 Psychosomatik	26
1.1.7 Diagnostik	34
1.1.8 Differentialdiagnosen der Neurodermitis	37
1.2 Hypothesen	39
 2. Herztransplantation im Kindesalter	 41
2.1 Einsatz von Immunsuppressiva bei kindlicher Herztransplantation	41
2.1.1 Cyclosporin A	43
2.2 Cyclosporin A in der Lokaltherapie der Neurodermitis	44
2.3 Hautkomplikationen nach Organtransplantation	46
2.3.1 Hautkomplikationen nach Herztransplantation	48
2.4 Graft-versus-host-Reaktion nach Herztransplantation	51
 3. Ableitung der Fragestellung	 55

4. Material und Methoden 56

4.1	Patientenrekrutierung	56
4.2	Ort und Zeit der Patientenuntersuchung	56
4.3	Kontrollpatienten	57
4.4	Darstellung der Fragebögen	57
4.4.1	Anamnesebogen	57
4.4.2	Fragebogen zu Erlanger Atopiekriterien	60
4.4.3	Fragebogen zu Sozialdaten	60
4.4.4	Fragebogen für Eltern von neurodermitiskranken Kindern FEN	61
4.5	Blutgewinnung	62
4.5.1	Tests zur Probenbehandlung und Serumbereitstellung	62
4.6	Laborparameter	64
4.6.1	Immunglobulin E (IgE)	64
4.6.2	Eosinophile Granulozyten	65
4.6.3	Eosinophiles kationisches Protein (ECP)	66
4.6.4	Interleukin-4 (IL - 4)	66
4.6.5	Interferon-gamma (IFN - γ)	68
4.6.6	Hautbiopsien	68

5. Ergebnisse 69

5.1	Auswertung der Ergebnisse	69
5.1.1	Fragebögen Gruppe 1	73
5.1.2	Sozialdatenbögen Gruppe 1	73
5.1.3	Fragebögen Gruppe 2	75
5.1.4	Sozialdatenbögen Gruppe 2	75
5.1.5	Fragebögen Gruppe 3	77
5.1.6	Sozialdatenbögen Gruppe 3	77
5.1.7	Laborparameter	79
5.1.7.1	Immunglobulin E	80
5.1.7.2	Eosinophile Granulozyten	82

5.1.7.3	Eosinophiles kationisches Protein	83
5.1.7.4	Interleukin-4	85
5.1.7.5	Interferon-gamma	86
5.1.8	Schweregradindex der Neurodermitis	87
5.1.8.1	Erlanger Atopiefragebogen	88
5.1.8.2	Korrelation des Atopiescore mit dem Cyclosporin A-Spiegel	90
5.1.9	Fragebogen für Eltern von neurodermitiskranken Kindern FEN	92
6.	Diskussion	103
7.	Zusammenfassung	112
8.	Literaturverzeichnis	114
9.	Anhang	122
9.1	Fragebögen und Informationsschreiben für die Eltern	122
9.2	Danksagung	133
10.	Lebenslauf	134

EINLEITUNG

Kinder nach frühkindlicher Herztransplantation scheinen überzufällig häufig neurodermitisähnliche Hautveränderungen (HV) zu entwickeln. Ziel der geplanten Studie ist es deshalb, das Vorliegen einer Neurodermitis (ND) zu verifizieren und hypothesengenerierend nach möglichen Einflussfaktoren zu suchen.

In der Literatur gab es zu Studienbeginn keine Informationen zu unserer Frage, weshalb diese HV bei Kindern nach Herztransplantation auftreten, obwohl eine Therapie mit internem Cyclosporin A (CyA) durchgeführt wurde und eine Reihe von Untersuchungen mit externen und internen Zubereitungen dieses immunmodulatorisch wirksamen Präparates bei Patienten mit ND gezeigt hatten, dass sich die Krankheitsaktivität bereits bei weit unterhalb der üblichen Tagesdosis nach Transplantation verringerte (**Sowden et al. 1991, Guarneri et al. 1994, Berth-Jones et al. 1997**).

Es sollte deshalb zunächst der klinischen Beobachtung der Kinderkardiologen von gehäuften Hautveränderungen nachgegangen werden.

Im Rahmen der Querschnittsstudie wurden folgende Parameter erhoben: Immunglobulin E (IgE), Interleukin-4 (IL-4), Interferon-gamma (IFN- γ) und eosinophiles kationisches Protein (ECP).

Die Bestimmung der Konzentration der Interleukine dient u.a. der Beurteilung des Aktivierungszustandes des lymphatischen und myeloischen System, welches ein Ausdruck der Abwehrlage des Organismus ist.

ECP stellt ein Degranulationsprodukt der eosinophilen Granulozyten dar, welches an der Pathogenese der Neurodermitis beteiligt sein soll (z.B. **Kapp et al. 1991, Czech et al. 1992, Tsuda et al. 1992**). ECP und Krankheitsaktivität korrelieren miteinander (**Kapp et al. 1991**).

Zwei T-Helferlymphozyten Untergruppen, die IFN- γ produzierenden Th1-Zellen und die überwiegend IL-4 produzierenden Th2-Zellen, ließen sich beim Menschen aus dem peripheren Blut gesunder Spender differenzieren (**Romagnani 1991**).

IFN- γ wirkt möglicherweise als Gegenspieler von IL-4 bei der ND, sodass eine überschießende Aktivierung des lymphatischen Systems unterbleibt (**Kapp et al. 1991**) und somit eine verstärkte Bildung des IgE, welches neben der Mastzelle und

Histamin als Träger der Immunreaktion vom Typ 1 angesehen wird, verhindert werden kann.

Vor der Durchführung dieser laborchemischen Untersuchungen wurde zur Erfassung der psychosozialen Situation neben einem Sozialdatenbogen und einem Anamnesebogen für ND einschließlich Schweregradindex ein Fragebogen für Eltern von neurodermitiskranken Kindern eingesetzt, der die psychosoziale Belastung der Eltern erfasst.

Zur Klärung der Ausgangshypothese, ob die Herztransplantation oder die medikamentöse Immunsuppression mit Cyclosporin bzw. Cortison zu einer Auslösung der neurodermitisähnlichen HV führen könnte, wurden zwei Vergleichsgruppen als Kontrollen herangezogen. Deshalb wurde neben der Gruppe, die vor dem ersten Lebensjahr eine Herztransplantation hatte, eine zweite Gruppe untersucht, deren Herztransplantation nach dem ersten Lebensjahr lag und eine dritte Gruppe ohne Herztransplantation und ohne Immunsuppression, aber mit einem Eingriff am Herzen (s. Tabelle 1).

Es besteht hypothetisch die Möglichkeit des Auftretens einer ND, insbesondere bei den Patienten der ersten Gruppe, die jünger als ein Jahr sind, weil man eine sehr niedrige Schwelle der Krankheitsmanifestation vermutet. Demnach müsste bei entsprechend vererbter Disposition die Schwelle bei den 1-14-jährigen Patienten altersgebunden so viel höher liegen, dass die objektiv beurteilten Gesamtbelastungen in Gruppe 2 keine Erkrankung auslösen können.

Erstmalig wurde von **Nash et al. (2000)** ein Zusammenhang zwischen Herztransplantation bei Kindern und dem Auftreten atopischer Erkrankungen bei diesen Herzpatienten beschrieben. Sie untersuchten 25 Patienten mit HTX im ersten Lebensjahr, von denen 22 Kinder entweder die ND, ein allergisches Asthma oder eine Nahrungsmittelallergie aufwiesen.

Aus der Gruppe, die nach dem ersten Lebensjahr die HTX erhalten hatte, waren dagegen 13 von 48 Kindern erkrankt.

Die Autoren gehen von einem signifikanten Risiko aus, dass es zur Manifestation einer atopischen Erkrankung bei herztransplantierten Kindern trotz immunsuppressiver Therapie kommt.

Die hier vorliegende Studie wurde in Kooperation mit folgenden Institutionen durchgeführt:

- 1) **Universitätskinderklinik, Abteilung Kinderkardiologie** (Prof. Dr. D. Schranz, PD Dr. J. Bauer) -- *Patientenrekrutierung und –betreuung*
- 2) **Psychosomatische Klinik** (Prof. Dr. C. Reimer), **AG Psychosomatische Dermatologie** -- *Neurodermitis-, Anamnesebogen- und Schweregraderhebung, klinische Diagnostik der Hauterkrankung, Koordination*
- 3) **Universitätshautklinik** (Prof. Dr. Dr. W.-B. Schill) -- *Bestimmung von IgE und ECP*
- 4) **Abteilung Medizinische Psychologie** (Prof. Dr. D. Beckmann) -- *Datenerhebung, statistische Auswertung*
- 5) **Liquorlabor des Zentrums für Neurologie** (Prof. Dr. M. Kaps) -- *Bestimmung von IL-4 und IFN- γ*

Tabelle 1: Beschreibung der Studiengruppen 1 - 3

	Kardiochirurgischer Eingriff	Alter der Patienten zum OP-Zeitpunkt	Immunsuppressive Therapie (Cyclosporin A)
Gruppe 1	Transplantation	< 1Jahr (n = 27)	Ja
Gruppe 2	Transplantation	1-15 Jahre (n = 7)	Ja
Gruppe 3	TGA-Korrektur-OP/Norwood-OP (mit HLM)	< 1 Jahr (n = 7)	Nein

1. Neurodermitis (ND)

1.1 Grundlagen der Neurodermitis

Synonyme für ND:

- Atopische Dermatitis
- Atopisches Ekzem
- Endogenes Ekzem
- Neurodermitis atopica
- Neurodermitis diffusa
- Neurodermitis disseminata
- Neurodermitis constitutionalis
- Endogenes Ekzem Besnier-Prurigo

Der Begriff Atopie leitet sich von dem griechischen Wort *a-topos* ab und wird übersetzt mit „falsch platzierte, merkwürdige Erkrankung“.

Die Autoren **Böhm et al. (1997)** beziehen "a-topos" auch auf den Bindungsort des IgE an der Langerhanszelle und nicht an die typische Bindungsstelle auf der Mastzelle im Zuge einer Typ I-Reaktion.

Die vererbte Neigung zur Atopie beschreibt eine überschießende Reaktion des Immunsystems eines Organismus auf spezifische Allergene, die in der Umwelt vorkommen können und sie beinhaltet neben der forcierten Antikörperproduktion zur Beseitigung des Auslösers im Rahmen einer Antigen-Antikörperreaktion auch die antikörperunabhängige Sensibilisierung und Vermehrung von weißen Blutzellen, den T-Lymphozyten.

Immer sind weitere Hilfssubstanzen wie beispielsweise die Zytokine beteiligt. Diese Botenstoffe bewirken eine Veränderung des Immunstatus sowohl an Orten des Allergenkontakts auf lokaler Ebene der Haut als auch auf systemischem Niveau im Organismus.

Bei der ND gibt es jedoch neben Allergenen wie Exkremente der Hausstaubmilbe, Nahrungsbestandteile, Pollen, Tierhaare und Bakterien (z.B. *Staph. aureus*) Störungen der Hautbarriere, klimatische Bedingungen, Zigarettenrauch, emotionale Faktoren, oder neurovegetative Störungen, die sich krankheitsfördernd auf die

Individuen auswirken können. Zusätzlich gibt es eine Vielzahl von Einflussfaktoren wie Störungen der humoralen und zellulären Immunität, abnorme Hautfunktionen und eine atopischen Erkrankungen entsprechende psychische Persönlichkeitsstruktur.

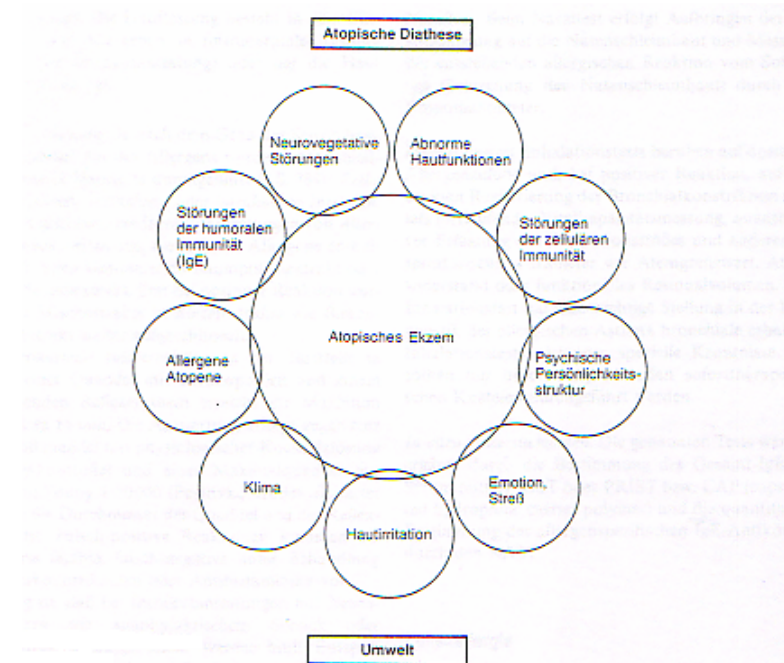


Abbildung 1: Ätiologisch bedeutsame Faktoren bei der ND (Braun-Falco)

1.1.1 Definition

„Das atopische Ekzem kann als eine chronische oder chronisch-rezidivierende, in ihrem morphologischen Aspekt und Gesamtablauf recht verschiedenartige entzündliche Hauterkrankung mit starkem Juckreiz gekennzeichnet werden, welche erbmäßig verankert ist und oft in der betreffenden Familie oder bei dem Erkrankten zusammen mit anderen atopischen Erkrankungen vom Soforttyp wie allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis und allergisches Asthma bronchiale vorkommt. Die morphologische Ausprägung der Erkrankung wechselt gewöhnlich mit dem Alter des Patienten und der Akuität der Hauterscheinungen“ (**Braun-Falco 1997**).

1.1.2 Morphologie

Die ND wird in eine frühkindliche Erkrankungsphase eingeteilt, die sich vorwiegend äußert durch ein entzündlich-exsudatives Ekzembild, bei dem häufig Erytheme der Kopfhaut und des Gesichts bzw. der Wangenpartien mit Streckseitenekzemen der Extremitäten vergesellschaftet sind. Diese disseminiert-ekzematisierten Erytheme können auch am Rumpf auftreten.

Man nennt die im Säuglingsalter ab dem dritten Lebensmonat auftretenden flächig-diffus im Gesicht über Wangen und Stirn, Kopfhaut und Streckseiten der Extremitäten verteilten Schuppenkrusten auch Milchschorf, weil die Morphologie an verbrannte Milch denken lässt und nicht etwa, wie der Name vermuten lassen könnte, eine Milcheiweißallergie Ursache der HV wäre.

Durch den exsudativen Charakter der ND ist die Bildung von Bläschen der Epidermis mit später auftretenden Krusten möglich, die dann teilweise aus eingetrocknetem Serum bestehen.

Es besteht eine erhebliche Neigung sowohl zu einer Impetiginisation als auch zu einer viralen Superinfektion der Haut über die gestörte epidermale Barriere. Die bakterielle Superinfektion wird größtenteils durch *Staphylococcus aureus* verursacht (aus **Jung 1998**). Anhand von T-Zell-Kulturen ist nachgewiesen worden, dass Superantigene des Bakteriums *Staphylococcus aureus* den Entzündungsprozess bei ND über den Weg T-Lymphozyt – Zytokin begünstigen.

Bei etwa 50 % der Patienten heilen die Erscheinungen bis zum Ende des 2. Lebensjahres ab (**Braun-Falco 1997**).

In einer späteren Erkrankungsphase, etwa ab dem 3. Lebensjahr, sind hauptsächlich die Beugeseiten der Extremitäten betroffen.

Kennzeichnend für die ND in diesem Alter ist ein entzündlich-proliferatives Ekzembild, das durch juckreizinduzierte Exkorationen, Hautverdickungen, Lichenifikationen bzw. lichenoiden Papeln, halbkugelige juckende Prurigopapeln und Papeln mit zentralem Bläschen gekennzeichnet sein kann (aus **Jung 1998**).

Der Juckreiz trägt zu einem Verschlimmerungskreislauf (*Circulus vitiosus*), dem Juckreiz-Kratz-Zirkel bei, weil er durch die auf die Exkorationen folgende

sekundäre Entzündungsreaktion der Haut zeitlich verschoben verstärkt wird (**Stangier et al. 1996**).

Bei der ND sind Hautbezirke mit juckenden Prurigopapeln histologisch charakterisiert durch ein erhöhtes Vorkommen von Nervenleitungen (**Abadia Molina et al. 1992**). Es besteht eine verstärkte Innervation der betroffenen Stellen als Ergebnis des Verschlimmerungskreislaufs des Juckreizes, des Kratzens und der Verschlimmerung der Ekzeme.

Im Krankheitsverlauf der ND können sich die Ekzeme über den gesamten Körper ausbreiten im Sinne einer atopischen Erythrodermie (**Braun-Falco 1997**).

1.1.3 Epidemiologie

Der Begriff der Epidemiologie leitet sich aus dem Griechischen epi, demos und logos ab und beschreibt die Lehre von der Häufigkeit und Verteilung von Symptomen oder Krankheiten in der Bevölkerung. Dabei leistet die Epidemiologie nicht nur einen Beitrag zur Häufigkeitsabschätzung, sondern über die Analyse von Risikofaktoren auch zur Krankheitsprävention.

ND ist eine der häufigsten Hautkrankheiten überhaupt. Man schätzt, dass etwa 2,5 % der Gesamtbevölkerung davon betroffen sind, und unter Schulkindern kann die Verbreitung bis 10 % betragen (**Gieler, Bräuer, Freiling: Neurodermitis, 1994**).

Nach dem ersten Lebensjahr kann die ND verschwinden oder im Kindesalter persistieren.

90 % der betroffenen Kinder haben die ND bis zum Alter von 5 Jahren entwickelt.

Etwa 50 % der Kinder haben bis zum 15. Lebensjahr ihr atopisches Ekzem verloren.

Die Disposition zu allergischen Erkrankungen bleibt allerdings lebenslang bestehen.

Späteres Wiederauftreten von atopischen Ekzemen ist ebenfalls möglich.

Nur 2 % der Patienten entwickeln erst nach dem 20. Lebensjahr erste Ekzeme.

([www.dermis.net/neurodermis/1 htm](http://www.dermis.net/neurodermis/1.htm)).

In einem Übersichtsartikel wird auf die Prävalenz der ND von 10 %- 15 % in der Kindheit hingewiesen. Im weiteren Verlauf sollen 40-60 % der an ND erkrankten Kinder nach der Pubertät persistierend Heuschnupfen oder Asthma entwickeln (**Wüthrich 1999**).

Leung (1999) geht von einer seit dem 2. Weltkrieg zunehmenden Anzahl der Kinder - z.Zt. mehr als 10 % - aus, die im Laufe ihrer Kindheit einmal von ND betroffen sind.

Es scheint eine positive Korrelation zu geben von Familien mit hohem sozio-ökonomischen Status und der Prävalenz des atopischen Ekzems, wie eine Studie der Arbeitsgruppe Buser 1992 anhand von 4219 Vorschülern aus dem Raum Hannover gezeigt hat (**Buser et al. 1998**).

Buser et al. konnten häufiger ND bei Kindern aus Familien mit hohem sozio-ökonomischen Status feststellen, als bei Kinder aus Familien mit niedrigerem sozio-ökonomischen Status.

1.1.4 Genetik

Die ND ist eine erbliche Dispositionskrankheit. Die aus umfangreichen Stammbaum- und Zwillingsuntersuchungen gewonnenen Daten sind am besten mit dem Modell der multifaktoriellen Vererbung mit Schwellenwert vereinbar. Dabei wird in den gängigen Lehrbüchern die atopische Disposition als Summe aller in eine gleiche Richtung weisenden Gene (additive Polygenie) angenommen. Sobald ein von Umweltfaktoren abhängiger und individuell variabler Schwellenwert überschritten wird, schlägt die Disposition in Krankheit um.

Etwa 2/3 der Erkrankten entstammen einer mit Atopien belasteten Familie (**Jung Dermatologie, 4. Aufl. 1998**).

Wegen ihrer Eigenschaften zur genetischen Codierung der Zytokine IL-3, IL-4 und IL-5, die vor allem von Th2-Zellen gebildet werden, wird den Chromosomenanteilen 5q31-33 besondere Bedeutung im Rahmen atopischer Erkrankungen zugesprochen (**Leung 1999**).

Insbesondere **Forrest et al. (1999)** fordern die Existenz von zentralen Genabschnitten wie dem 5q31, die zu Atopie im Allgemeinen prädisponieren. Die Ausbildung des Phänotyps einer atopischen Erkrankung soll dann zusätzlich von anderen Genabschnitten gesteuert werden und mit äußeren Faktoren zusammenhängen.

Das Chromosom 5q31, in dessen Region die Interleukine 4; 5; 9 und 13 codiert werden sollen und das Chromosom 11q13, das für den hochaffinen FCε-Rezeptor 1 zuständig ist, wurden ebenfalls in anderen Studien betrachtet.

Lee et al. (2000) konnten durch molekulargenetische Untersuchungen an 199 Familien eine genetische Verankerung der ND auf Chromosom 3q21 feststellen.

Bezüglich der ND zeigten **Kawashima et al. (1998)** eine Verbindung zwischen entsprechenden Chromosomenabschnitten zur Codierung von IL-4, welches bei der ND vermehrt produziert werden soll, und dem Auftreten der ND bei 88 japanischen Familien.

1.1.5 Ätiologie und Pathogenese

Die Erkrankungen des atopischen Formenkreises beinhalten neben der ND:

1. *das allergisches Bronchialasthma (intrinsisches Asthma)*
2. *den Heuschnupfen (Rhinitis allergica)*
3. *die allergische Augenbindehautentzündung (Conjunctivitis allergica)*

Bei der ND wird eine Verbindung zwischen humoraler und zellulärer Immunität diskutiert (**Kapp 1991**).

Definition Immunität:

[...]; Unempfindlichkeit des Organismus für eine Infektion mit pathogenen Mikroorganismen bzw. Schutz vor der Wirkung mikrobieller Stoffwechselprodukte sowie pflanzlicher oder tierischer Gifte aufgrund unspezifischer Abwehrmechanismen bzw. einer adäquaten Immunantwort des Immunsystems; [...](Pschyrembel, klinisches Wörterbuch 1994).

Definition Immunantwort:

Bezeichnung für die nach Kontakt mit einem Antigen erfolgende immunologische Reaktion des Organismus; dabei kann es sich um die Bildung von spezifischen Antikörpern (humorale Immunität) bzw. mit dem Antigen spezifisch reagierenden T-Lymphozyten (zelluläre Immunität) oder um die Ausbildung einer Immuntoleranz gegen dieses Antigen handeln (Pschyrembel, klinisches Wörterbuch 1994).

Tabelle 2: Befunde im peripheren Blut bei ND (nach Leung 1999)

1. erhöhte IgE – Spiegel
2. Eosinophilie
3. erhöhte Freisetzung von Histamin aus basophilen Granulozyten
4. erniedrigte Zahl der CD8-Zellen
5. häufigeres Vorkommen von CD23-Zellen auf Monozyten
6. dauerhafte Aktivierung der Makrophagen mit erhöhten GM-CSF-, PGE2- und IL-10-Spiegeln
7. Vermehrung IL-4- und IL-5-produzierender Th2-Zellen
8. Verminderung der IFN-γ-produzierenden Zellen
9. erhöhte lösliche Serum-IL-2-Rezeptoren
10. erhöhte ECP-Spiegel
11. erhöhte lösliche E-selectin-Spiegel
12. erhöhte lösliche VCAM-1-Spiegel
13. erhöhte lösliche interzelluläre Adhäsionsmoleküle-1-Spiegel

Nach **Leung (1995)** sind die Serumspiegel des Antikörpers IgE bei 80–90 % der ND-Patienten erhöht.

IgE tritt als Träger der Immunreaktion I vom Soforttyp (**nach Coombs und Gell**) neben den histaminhaltigen Mastzellen in Erscheinung. Die pathophysiologischen Verhältnisse bei ND gestalten sich jedoch komplexer durch die Kombination mit der Immunreaktion 4 vom verzögerten Typ (Ekzemtyp). Dabei spielen sensibilisierte T-Zellen in der Epidermis eine entscheidende Rolle.

Gelangen Allergene wie das Hausstaubmilbenantigen durch lokale Hautläsionen in die Epidermis, kommt es zu einer Allergenfokussierung durch an die Zellmembran von Langerhanszellen gebundenem IgE.

Diese IgE-bindenden Langerhanszellen wurden erstmalig in den 80er Jahren in der Haut von ND-Patienten nachgewiesen.

Drei verschiedene, IgE-bindende Strukturen mit Lokalisation auf epidermalen antigenpräsentierenden Zellen wie z.B. der niedrigaffine IgE-Rezeptor CD23/Fc ϵ R2, der hochaffine IgE-Rezeptor Fc ϵ R1 und das IgE-bindende Protein Galectin 3/ ϵ BP sind bekannt, wobei neuere Forschungsarbeiten vorwiegend auf den hochaffinen IgE-Rezeptor Fc ϵ R1 fokussiert sind (**Klupal et al. 1997**). Fc ϵ R1 scheint in

ekzematisierter Haut bei ND verstärkt exprimiert zu sein und die Anzahl auf Langerhanszellen exprimierter FcεRI bei ND-Patienten scheint mit deren Serum-IgE-Spiegel zu korrelieren (**Wollenberg et al. 1996**). Bei anderen Hauterkrankungen soll die FcεRI-Expression auf einem vergleichsweise niedrigen Niveau liegen (**Bieber et al. 1996**).

Nach Andauung des Antigens durch gewebetypische Makrophagen wird es mit Hilfe eines zusätzlichen Oberflächenproteins, dem MHC II, auf der Zelloberfläche präsentiert.

Es treten undifferenzierte T-Helfer-Lymphozyten an den Ort des immunologischen Geschehens in die Haut. Die T-Helfer-Lymphozyten dienen zur Zytokinproduktion und somit zur Regulation der Aktivität von immunglobulinbildenden B-Lymphozyten.

Untersuchungen zeigten, dass die Mehrzahl der hautinfiltrierenden T-Zellen den Phänotyp CD45RO⁺ memory/effector aufweisen und ein hautselektives Lymphozyten assoziiertes Antigen (CLA) exprimieren (**Pickar et al. 1990**).

Durch Verknüpfungen des CLA mit Adhäsionsmolekülen wie E-selectin, ICAM-1 und VCAM-1, die im Entzündungsgebiet auf oberflächlichen postkapillären Venolen und Endothelzellen der Haut vorkommen, gelangen die CLA⁺CD45RO⁺ T-Zellen durch das aktivierte Endothel in die Haut (**Santamaria Babi et al. 1995**).

Die T-Helfer-Lymphozyten differenzieren sich, induziert durch Antigene auf Langerhanszellen, in Th1- und Th2-Zellen. Th1-Zellen bilden Lymphokine wie IFN-γ, chemotaktische Faktoren und weitere Mediatorstoffe, die die zellulären Immunreaktionen hervorrufen, während Th2-Zellen vorrangig IL-4 und IL-5 bilden (**Kapp 1991**).

Das Modell der beiden T-Helferzellsubtypen publizierten **Mosmann et al. (1986)** nach experimentellen Untersuchungen an Mäusen, als sie die Produktion von unterschiedlichen Zytokinen bei diesen Tieren nachweisen konnten.

In Anlehnung an **Mosmann et al.** differenzierten **Romagnani et al. (1991)** beim Menschen später erneut beide T-Helferlymphozyten-Untergruppen anhand von Versuchen mit allergenstimulierten T-Zell-Reihen aus dem peripheren Blut gesunder Spender, wobei die Mehrzahl der T-Zellen, welche spezifisch auf gereinigtes Protein des *Mycobacterium tuberculosis* reagierten, IFN-γ produzierten und T-Zellen, die auf sekretorische Antigene Klone bildeten, überwiegend IL-4 und IL-5 erzeugten.

Wiederholte Versuche mit mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) bzw. mit Zellen aus geschädigten Hautstellen wiesen konstante Ergebnisse auf (**van der Heijden et al. 1991, van Reijssen et al. 1992**).

Allergen spezifische T-Zell-Reihen von Spendern mit atopischen Erkrankungen produzierten sowohl IL-4 als auch IL-5 aber nicht, oder nur in geringen Mengen, IFN- γ .

Neuere Untersuchungen bestätigen erhöhte T-Zellzahlen vom Th-2-Typ in akut geschädigter Haut bei ND, die IL-4, IL-5 produzieren (**Yamamoto et al. 1997, Nakazawa et al. 1997**).

Spergel et al. (1999) experimentierten mit mehrfach durch Ovalbumin (OVA) epikutan sensibilisierten Mäusen, wo jeweils die Zytokingene auf entsprechenden Chromosomen für IL-4, IL-5 und IFN- γ fehlten (IL-4 $-/-$, IL-5 $-/-$, IFN- γ $-/-$) und gingen der Frage nach, ob und inwieweit sich diese veränderten genetischen Eigenschaften beim Mäusemodell auf Merkmale einer ND auswirken.

Biopsien aus zuvor OVA-sensibilisierter Haut zeigten bei Mäusen vom Wildtyp signifikante dermale und epidermale Verdickungen und ein zelluläres Infiltrat, das T-Zellen, Eosinophile und Mastzellen enthielt. Demgegenüber bestand bei IL-5 $-/-$ Mäusen nach OVA-Sensibilisierung keine signifikante Zunahme der Hautdicke, während das zelluläre Infiltrat in der Haut bei diesen Mäusen ähnlich ausgeprägt war wie beim Wildtyp mit Ausnahme der Eosinophilen, die weder in OVA-sensibilisierten noch in Hautbiopsien nach Kochsalzsensibilisierung bei IL-5 $-/-$ Mäusen nachzuweisen waren.

Bei IL-4 $-/-$ Mäusen kam es nach OVA-Sensibilisierung zu keiner Hautverdickung im Sinne einer ND, jedoch waren die Eosinophilen drastisch reduziert und das T-Zell- Infiltrat war signifikant erhöht.

OVA-sensibilisierte Haut von IFN- γ $-/-$ Mäusen war schließlich durch eine geringere Dickenzunahme der Dermis und Epidermis charakterisiert, als dies bei der Wildtypvariante zu beobachten war.

Aufgrund der fehlenden Hautverdickung einschließlich fehlendem eosinophilen Infiltrat bei OVA-sensibilisierten IL-5 $-/-$ Mäusen gehen die Autoren insgesamt davon aus, dass eosinophilen Granulozyten – IL-5 gesteuert (siehe auch 1.1.5.1) – im Rahmen der allergischen Entzündung eine wichtige Rolle bei der Hauthypertrophie zukommen, einschließlich IFN- γ , das in geringem Umfang zu einer Hauthypertrophie beiträgt. Zusätzlich scheint IL-4 in diesen Versuchsansätzen eine

antiinflammatorische Rolle zu spielen, da es im Mäusemodell der ND die T-Zell-Infiltration in die Haut vermindert.

Bei Patienten mit chronisch ekzematisierten Hautbereichen scheint es zu einer verstärkten IFN- γ -Bildung durch PBMC zu kommen (**Tsicopoulos et al. 1994, Grewe et al. 1994**). Darüberhinaus konnte man in Biopsien aus entzündeten Hautstellen, die anhand des Epikutantests mit Hausstaubmilbenantigenen konfrontiert worden waren, feststellen, dass eine Mehrheit der T-Zellen entweder nur IFN- γ produzierte oder in Verbindung mit IL-4 (**Tsicopoulos et al. 1994, Werfel et al. 1996, Thepen et al. 1996, Hamid et al. 1996**).

Folglich können sowohl Th1- als auch Th2-Zellen zur Exazerbation von Ekzemen bei ND beitragen (**Grewe et al. 1998**) und Th1-Zellen spielen eine bedeutende Rolle im Rahmen der zellvermittelten Immunität und der chronischen Entzündung.

PHA-stimulierte Th2-Zellen induzierten eine B-Zell vermittelte IgE-Synthese in Anwesenheit spezifischer Antigene und der Grad der Reaktion verhielt sich proportional zur Anzahl der Th2-Zellen. Unter denselben Versuchsbedingungen kam es unter Einsatz von Th1-Zell-Klonen jedoch nicht zu einer IgE-Sekretion (**Romagnani 1991**).

Bei ND wird eine Hyperreaktivität der Th2-Zellen mit vermehrter IL-4 Bildung und somit konsekutiv erhöhter IgE-Bildung vermutet. In vitro-Studien konnten bei ND reziproke Verhältnisse von IL-4 und IFN- γ aufzeigen. Erniedrigtes IFN- γ und erhöhtes IL-4 korrelieren positiv mit erhöhten Gesamt-IgE-Werten. Im Gegensatz zu diesem Mechanismus gilt IFN- γ wiederum als Inhibitor der IgE-Synthese in vitro (**Tang et al. 1993**).

IL-4 und IL-5 werden als Auslösefaktoren gesehen für Wachstum, Differenzierung und Chemotaxis der eosinophilen Granulozyten, die durch eines ihrer Degranulationsprodukte, dem ECP, zu chronischen Epidermisläsionen beitragen (**Leifermann 1991**).

Während der frühkindlichen Entwicklung kommt es nach Kontakt mit potentiellen Allergenen bei allen Menschen zu einer Aktivierung von CD4-T-Zellen. Initial sind von dieser Aktivierung Th0-, Th1- und Th2-Zellen betroffen, wobei es zu einer geringen IgE-Produktion kommen kann. Während bei kontinuierlicher Zufuhr des

Antigens bei Normalpersonen im Endeffekt Th1-Zell-Klone überwiegen, welche IFN- γ und IL-2 sezernieren und dadurch eine überschießende IgE-Produktion verhindern, scheinen bei Atopikern aufgrund bisher ungeklärter Prozesse Th2-Zellen zu überwiegen, die vorrangig IL-4 und IL-5 sezernieren (siehe oben).

1.1.5.1 Die Rolle der Zytokine bei Neurodermitis

ECP und eosinophile Granulozyten

Seit längerem ist die Verbindung zwischen ND und der Vermehrung eosinophiler Granulozyten im peripheren Blut bekannt (**Rajka 1975**).

Eosinophile Granulozyten sind für die pathogenetisch bedeutsame Spätphasen-Reaktion, die mit einer signifikanten Gewebsschädigung einhergeht, von entscheidender Bedeutung.

Bei der ND ist eine Präaktivierung der Eosinophilen des peripheren Blutes nachzuweisen, die mit einer signifikant gesteigerten Empfindlichkeit der Zellen für bestimmte Zytokine, wie z.B. IL-4 und IL-5, verbunden ist (**Kapp 1993**).

IL-5 scheint eine wichtige Rolle zu spielen bei der Entwicklung, Differenzierung, und Aktivierung von Eosinophilen (**Sanderson et al. 1992, Koning et al. 1997**).

Das eosinophile kationische Protein (ECP) ist ein einkettiges, hochbasisches Protein mit zytotoxischer Wirkung auf Epithelzellen und der Fähigkeit zur Induktion der Histaminfreisetzung aus Mastzellen.

ECP kommt neben anderen zytotoxischen Produkten wie dem major basic protein (MBP) oder der eosinophilen Peroxidase (EPO) in der Matrix und den Granula der Eosinophilen vor.

Der Nachweis von MBP und ECP in der Dermis sind ein Hinweis für die Teilnahme der Eosinophilen bei der Pathogenese der ND (**Leifermann et al. 1985, Cheng et al. 1997**).

Das ECP führt zur Schädigung von epidermalen Zellen (**Leiferman 1991**).

Ein Serumspiegelanstieg dieses Proteins geht häufiger einem Krankheitsschub voraus. Es gilt als einer der wenigen Parameter, die mit der Krankheitsaktivität der ND korrelieren sollen (**Czech et al. 1992, Nakato et al. 1995**).

Tsuda et al. (1992) stellten fest, dass die ECP-Serumspiegel mit dem Schweregrad der ND korrelieren, indem sie 44 ND-Patienten mit 25, nicht-atopischen Kontrollpersonen verglichen. Die Patienten mit schwerer und mäßiger ND wiesen signifikant höhere ECP-Spiegel auf als die Kontrollpersonen. Patienten mit leichter ND und die Kontrollpersonen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf die Höhe des ECP.

Studien von **Furue et al. (1999)** zeigten, dass erhöhte ECP-Spiegel bei Patienten mit ND (als Vertreter der atopischen Erkrankungen) im Gegensatz zu Patienten mit nicht atopischen Ekzemen zu finden waren.

Pucci et al. (2000) stellten fest, dass die Serum-ECP-Spiegel bei Kindern mit ND signifikant höher waren als bei gesunden Kontrollpersonen der gleichen Altersklasse und signifikant mit deren **SCORAD** – einem Bewertungsmaßstab zur Abschätzung des Schweregrads einer ND – korrelierten (siehe auch 5.1.8.1). Die Eosinophilenzahlen korrelierten ebenfalls streng mit den Resultaten des SCORAD.

Die Autoren untersuchten 54 Kinder mit ND, die keine weiteren atopischen Erkrankungen aufwiesen und konnten dennoch bei 11,9 % niedrige ECP-Spiegel beobachten.

Erhöhte Zahlen eosinophiler Granulozyten im peripheren Blut (Eosinophilie) von 3 Monate alten Kindern im Vergleich zu Kindern gleichen Alters mit normalen Eosinophilenzahlen, können der Diagnose einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis vorrausgehen, wie **Borres et al. (1995)** beschrieben. Die Autoren untersuchten prospektiv bei 67 Kindern im Alter von 3; 6; 9 und 18 Monaten, mit und ohne positiver Familienanamnese bezüglich Atopie, die Eosinophilen im peripheren Blut und in der Nasenschleimhaut und konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Eosinophilie 3 Monate alter Kinder und atopischen Erkrankungen aufzeigen, die entweder bereits zu diesem Zeitpunkt bestanden oder die sich im nachfolgenden Beobachtungszeitraum entwickelten. Dabei hatte die Familienanamnese der 3 Monate alten Kinder offensichtlich keinen Einfluss auf deren Eosinophilenanzahl.

Die ECP-Konzentration im Serum kann verlässlich mit dem *Radioimmunoassay* (RIA) oder dem *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) bestimmt werden, wobei eine höhere Temperatur während der Probenlagerung die ECP-Spiegel entscheidend in Richtung höherer Werte beeinflusst (**Pena et al. 1996**).

Die bei vielen Atopikern nachweisbare lokale Ekzemreaktion der Haut nach Provokation mit Umweltallergenen im Pflastertest lässt sich zum Teil mit dem Pathomechanismus des ECP erklären.

Aus der Blutbahn treten eosinophile Granulozyten – vermittelt durch Chemokine wie Eotaxin, monozytäres chemotaktisches Protein MCP-4 (**Taha et al. 2000**) oder **VCAM-1** – in das Interstitium und die Zellverbände über und schütten ihre Granulainhalte wie ECP in den extrazellulären Raum aus. Dabei ist das vaskuläre Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) essentiell für den Kontakt des eosinophilen Granulozyten zum Gefäßendothel und die nachfolgende Gewebsinfiltration.

Die freigesetzten granulären Proteinmediatoren haben wahrscheinlich eine wesentliche Aufgabe bei der Vermittlung der Entzündungsreaktion (**Kapp 1993**). Andere Stoffe wie Lipidmediatoren oder reaktive Sauerstoffverbindungen sind mitverantwortlich für die Ekzemreaktion.

Neuere Untersuchungen von **Kato et al. (1999)** gehen von einer Mitbeteiligung bestimmter Zelladhäsionsmoleküle wie den Integrinen aus, die neben dem Kalzium teilweise für die ECP-Freisetzung in das Serum verantwortlich sein sollen.

Zusätzlich spielt bei den Mechanismen der ECP-Ausschüttung auch die plasmatische Blutgerinnung eine Rolle .

Czech et al. (1992) zufolge ist die klinische Verbesserung der Hautsymptome assoziiert mit einer signifikanten Abnahme des ECP-Serumspiegels. Die Studie wurde durchgeführt anhand von 19 akut an ND erkrankten Patienten und 15 nichterkrankten Kontrollpersonen.

Sowohl bei ND, als auch bei Asthma bronchiale steigt im aktiven Stadium der Serumspiegel von ECP signifikant an. Bei Asthma können durch die Mediatoren Bronchialepithelien zerstört werden. In der Flüssigkeit aus bronchoalveolärer Lavage (BAL) von erwachsenen Patienten mit mäßigem oder schwerem Asthma fanden **Bousquet et al. (1991)** erhöhte ECP-Spiegel. Sie konnten eine Korrelation feststellen zwischen ECP-Spiegel der BAL-Flüssigkeit und dem Schweregrad des Asthmas bei Patienten ohne antiinflammatorische Behandlung.

Immunglobulin E

Das Immunglobulin E, das standardmäßig im Serum gemessen werden kann und dessen Werte altersabhängig schwanken, gilt neben der Mastzelle und Histamin als Träger der Immunreaktion vom Typ I. Während dieser Reaktion bindet es mit dem Fc-Fragment an einen spezifischen hochaffinen IgE-Rezeptor, welcher auf Mastzellen und basophilen Granulozyten lokalisiert ist, während die Antigenbindungsstellen a und b des Antikörpers entsprechend besetzt sind.

Die Rolle des IgE im pathoimmunologischen Geschehen der ND ist nicht eindeutig zu beschreiben, sodass unterschiedliche Wege diskutiert werden.

Drei verschiedene, IgE-bindende Strukturen mit Lokalisation auf epidermalen antigenpräsentierenden Zellen sind bekannt wie z. B. der niedrigaffine IgE-Rezeptor CD23/ FcεRII, der hochaffine IgE-Rezeptor FcεRI und das IgE bindende Protein Galectin 3/ εBP (siehe 1.1.5).

IL-5 scheint eine verstärkende Wirkung auf die IL-4-induzierte IgE-Synthese zu haben, während IL-10 einen "bremsenden" Effekt auf die Bildung von IFN-γ haben soll und antiinflammatorisch wirkt.

Koning et al. (1997) fanden eine signifikant erhöhte Expression von IL-5-mRNA bei Kindern mit atopischen Erkrankungen im Vergleich zu Gesunden. Demgegenüber stand eine relativ geringe mRNA-Bildung von IL-10 durch gereinigte T-Zellen bei den erkrankten Kindern im Vergleich zu den gesunden Kontrollpatienten.

Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass die verminderte Expression von IL-10 durch gereinigte T-Zellen bei den Kindern mit atopischen Erkrankungen zu einer eingeschränkten Immunreaktion auf den entzündlichen Prozess führen kann.

Da die im *Radio-Allergo-Sorbent-Test* (RAST) gemessenen spezifischen IgE-Antikörper häufig nicht mit den klinischen Symptomen korrelieren, wurde von manchen Autoren die spezifische IgE-vermittelte Sensibilisierung bei ND lediglich als Epi-Phänomen betrachtet, der nur für möglicherweise gleichzeitig bestehende respiratorische atopische Erkrankungen Bedeutung zukomme.

Fest scheint zu stehen, dass das Gesamt-IgE im Serum von 80–90% der ND-Patienten erhöht ist (siehe 1.1.5). Eine eindeutige Korrelation mit dem Schweregrad konnte nicht gefunden werden (**Wüthrich 1989**).

Man bezeichnet diesen ND-Typ mit IgE-Erhöhung und Sensibilisierung gegenüber Umweltallergenen auch als *extrinsische Form* der ND.

Da die übrigen diagnostischen Kriterien der ND (nach **Hanifin und Rajka**) auch bei Patienten ohne Erhöhung des Gesamt-IgE, spezifischem IgE und bei Patienten mit negativem Prick-Test erfüllt werden können, wird diese Untergruppe der ND als *nichtallergische ND*, *nichtatopisches Ekzem* oder als *intrinsische ND* bezeichnet.

Bestimmte Zytokine spielen bei der Regulation der IgE-Synthese eine zentrale Rolle. Es konnte die verstärkte IgE-Synthese durch Lymphozyten des Blutes unter Einwirkung von IL-4 beobachtet werden und eine Verminderung der IgE-Produktion durch IFN- γ (**Pene et al. 1988**).

IgE-Moleküle können sich jedoch auch an viele andere Leukozyten wie eosinophile Granulozyten, Monozyten oder B-Zellen sowohl über einen niedrigaffinen als auch über einen hochaffinen IgE-Rezeptor binden. Die Brückenbildung zwischen zwei Antikörpermolekülen an der Zelloberfläche durch bivalente Antigene induziert eine Kaskade enzymatischer Reaktionen, die zur Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen, Basophilen und anderen Leukozyten führt.

Es werden im wesentlichen drei große Familien von Substanzen freigesetzt: Lipidmediatoren, Mediatoren der Anaphylaxie und die Zytokine.

Lipidmediatoren
<ul style="list-style-type: none"> • Leukotrien B₄, • Leukotrien C₄, • plättchenaktivierender Faktor PAF, • Prostaglandin D₂
Mediatoren der Anaphylaxie
<ul style="list-style-type: none"> • Histamin • Serotonin • Proteoglykane • Serinprotease
Zytokine
<ul style="list-style-type: none"> • Interleukin-3 • Interleukin-4 • Interleukin-5 • Interleukin-6 • Tumornekrosefaktor-α

Abbildung 2: Mediatorsubstanzen

Interleukin-4 und Interferon- γ

In letzter Zeit wird das vermehrte Auftreten von T-Helfer-Lymphozyten mit einem Th2-Sekretionsmuster vorrangig zur Produktion von IL-4 bei ND diskutiert (siehe oben).

Grundlage hierfür stellen Untersuchungen mit isolierten Lymphozyten des peripheren Blutes dar.

In Testreihen mit isolierten Lymphozyten des peripheren Blutes von ND-Patienten ergab sich, dass ein signifikanter Anstieg von CD4-positiven, IL-4-produzierenden Zellen nach 6-stündigem Einwirken von monoklonalen Antikörpern nachweisbar war im Gegensatz zu den Verhältnissen bei gesunden Kontrollpersonen (**Nakazawa et al. 1997**, siehe dazu auch 1.1.5).

Im Vergleich dazu konnte bei entsprechendem Versuchsansatz ein signifikanter Abfall der IFN- γ -produzierenden Zellen bei Patienten mit ND gegenüber den Bezugsproben festgestellt werden (10,4% vs. 21,3%, $p < 0,01$). Der Schweregrad der ND - bewertet nach den Kriterien von **Rajka und Langeland (1989)** - korrelierte regelmäßig positiv mit dem Anteil der Lymphozyten, die ein Th2-Sekretionsmuster aufwiesen.

IL-4 kann die Bildung von IgE durch Lymphozyten induzieren (**Del Prete et al. 1988, Pene et al. 1988**), während IFN- γ vorrangig inhibierend auf diesen Immunmechanismus zu wirken scheint (**Pene et al. 1989**).

Tang et al. 1993 beschrieben im Rahmen einer experimentellen Studie einen Zusammenhang zwischen hochgradiger ND bei 18 Kindern mit Plasma-IgE-Spiegeln von über 600 U/ml und einem Ungleichgewicht der IL-4-/ IFN- γ -Produktion. Sie verglichen diese Gruppe mit 18 gesunden Kindern, welche gleiche Eigenschaften bezüglich des Alters aufwiesen. Es zeigte sich eine signifikant höhere IL-4-/ IFN- γ -Ratio nach Stimulation der Lymphozytenkulturen mit PHA in der erkrankten Gruppe.

Zusätzlich wurden die Proben von 20 geringgradig atopiebelasteten Kindern (Asthma oder Ekzeme) mit 20 Kontrollproben gesunder Patienten gleichen Alters verglichen, wobei sich IL-4-Produktion, IFN- γ -Produktion und das IL-4-/ IFN- γ -Verhältnis nicht signifikant voneinander unterschieden.

Tang et al. kommen zu folgendem Diskussionspunkt: „*The reduced production of IFN- γ in these children is similar to that previously reported in adults with atopic dermatitis [Reinhold et al. 1989, 1990] and indicates that the immunological alterations in children and adults with atopic dermatitis are analogous.*“.

Rousset et al. (1991) konnten in weiteren Untersuchungen mit Blutlymphozyten von Atopikern eine Verstärkung der IgE-Synthese durch IL-4 demonstrieren.

Matsumoto et al. (1991) zeigten bei Kindern mit ND erhöhte IL-4-Serumspiegel auf. Diese standen im Gegensatz zu nichtallergischen Kontrollpatienten. Die erhöhten IL-4-Spiegel korrelierten positiv signifikant mit den IgE-Serumspiegeln der Patienten.

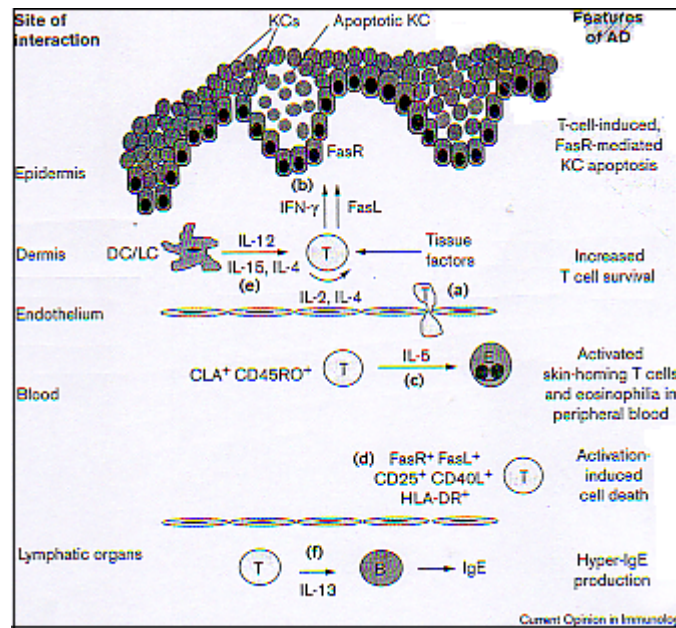


Abbildung 3: Immunregulation bei ND (Akdis et al. 2000)

Abbildung 3 kann einen Eindruck von der Wirkung verschiedener Immunzellen und einiger Zytokine auf humoraler und zellulärer Ebene auf pathogenetische Vorgänge im Haut- und Gefäßsystem von Neurodermitikern vermitteln.

Eine zentrale Rolle spielen CLA+CD45RO-positive T-Zellen, die transendothelial in die Haut wandern (Santamaria Babi et al. 1995, siehe auch 1.1.5).

In der Haut produzieren diese T-Zellen IFN-γ, das als Einflussfaktor für eine gezielte Apoptose der Keratinozyten der Epidermis gilt.

IFN-γ-produzierende Zellen sollen verantwortlich für die Chronizität der Ekzeme der ND sein und die Krankheitsschwere bestimmen (Grewe et al. 1998).

CLA+CD45RO+, CD4+ oder CD8+-T-Zellen verhindern durch die Ausschüttung hoher Mengen IL-5 eine frühe Apoptose der Eosinophilen und tragen zur Verlängerung ihrer Lebensdauer bei (Akdis et al. 2000).

IL-13 scheint neueren Ergebnissen zufolge vorwiegend bei der IgE-Produktion beteiligt zu sein (Akdis et al. 1997).

Grewe et al. (2000) stellten die erhöhte Expression und Sekretion von Neurotrophin-4 (NT-4) durch humane Keratinozyten bei ND immunhistochemisch bzw. mit der Reverse-Transkriptase-PCR fest und identifizierten NT-4 als ein streng auf die Keratinozyten bezogenes Neurotrophin, das - verstärkt im Entzündungsgeschehen exprimiert – Wachstumseffekte auf Nervenzellen ausüben kann.

1.1.6 Psychosomatik

Psychosomatische Faktoren scheinen im Hinblick auf die ND unterschiedliches Gewicht zu haben.

Ausgehend von psychoanalytischen Erklärungsansätzen stellt die Haut von Anfang an ein Medium der Kommunikation zwischen Mutter und Kind dar. Treten Störungen dieses Mediums in Form von chronischen, stark juckenden Hautveränderungen auf, so kann es häufig zu Nähe-Distanz-Problemen im späteren Leben des Kindes kommen (**Gieler & Detig-Kohler 1994**). Die potentielle Grundlage hierfür bildet einerseits die liebevolle Zuwendung der Mutter, die das Kind streichelt und die veränderten Hautareale massiert, die aber zugleich auch Schmerzreize und Juckreiz durch Auftragen von Externa an entsprechenden Hautstellen auslöst. Da der Säugling die Anwesenheit der Mutter und ihre Salbentherapie als eine Erleichterung und Beruhigung, die Abwesenheit aber als Bedrohung erlebt, scheint es zu einer Fixierung auf das mütterliche Objekt zu kommen, was in einen Ablösungskonflikt übergehen kann. Durch die häufige Abwesenheit des Vaters besteht die Gefahr der weiteren mutterbezogenen Fixierung (**Pines 1980**).

Der von **Brocq & Jaquet (1891)** geprägte Begriff "Neurodermite" (für ND) stellte bereits eine Verbindung zwischen dem Nervensystem als Hinweis auf eine grundlegende psychisch-nervale Komponente im weiteren Sinne und dem Organ Haut her, wenngleich die Autoren damals - fälschlicherweise wie man heute weiss - von einer Neuritis ausgingen

Später dann galt es, diese psychischen Krankheitsaspekte genauer zu untersuchen, wobei bis heute keine Beweise dafür bestehen, dass psychische Faktoren wie etwa anhaltende Belastungssituationen allein als Auslöser einer Erstmanifestation der kindlichen ND wirken. Die meisten Autoren gehen von einem multifaktoriellen Erklärungsansatz aus im Sinne des biopsychosozialen Modells nach **Gieler und Stangier (1996)**. Darin wird der Erziehung der Kinder und ihren persönlichen Beziehungen in ihrem individuellen familiären Milieu einschließlich ihrer weiteren Lebensgeschichte als Einflussfaktoren bei der Entstehung einer ND noch deutlicher Beachtung geschenkt.

Neuere Studien z.B. von **Gupta et al. (1994)** zeigen, dass sich Erklärungsansätze aus der psycho-neuro-immunologischen Forschung entwickeln (Überblick in: **Buske-Kirschbaum et al. 2001**). Insbesondere wird auf den Zusammenhang zwischen ND und Persönlichkeit eingegangen.

Gupta et al. fanden eine positive Korrelation zwischen den Merkmalen Depression und Juckreizschwere bei ND-Patienten.

Man vermutete, dass ein erhöhter Corticotropin-Releasing-Factor, der häufig bei depressiven Patienten nachweisbar war, zur Minderung der Juckreizschwelle führen und deshalb verantwortlich für die Verbindung zwischen depressiver Stimmungslage und Juckreizschwere sein könnte.

Andere Autoren fanden bereits erhöhte Werte im Item *Ängstlichkeit* bei ND-Patienten, die einhergingen mit verstärkten Kratzantworten auf den Juckreizstimulus (**Jordan et al. 1974**).

Hinsichtlich des Stresses bei ND zeigten **King und Wilson (1991)** eine positiv signifikante Korrelation zwischen interpersonellem Stress an einem definierten Tag und dem Hautzustand der Patienten 24 Stunden später. Die Beobachtungen ließen sich umkehren in dem Sinne, dass die klinische Verschlimmerung der ND auf die persönliche Stresserfahrung zu dem definierten Tag zurückgeführt werden konnte.

Die Autoren **Langfeld & Luys (1993)** stellten nur bei Müttern chronisch kranker Kinder eine 'feindselig-ablehnende Haltung' fest, während Mütter von an atopischem Ekzem neu erkrankter Kindern nicht feindseliger gestimmt waren als Mütter gesunder Kinder.

Diese Beobachtungen machten auch Fegert und die MAS-Gruppe (**Fegert 1995**). Sie kamen zu der Ansicht, dass vorübergehende atopische Hauterscheinungen nicht mit bleibenden Verschlechterungen oder Belastungen der Mutter-Kind-Beziehung einhergehen, während chronische Ekzemerkrankungen tatsächlich eine Beziehungsverschlechterung nach sich ziehen. Das Argument der psychischen Auffälligkeiten bei Müttern, wie es noch von R. Spitz in den 50-er Jahren postuliert wurde, kann als primäre Ursache des Krankheitsgeschehens deshalb nicht aufrecht erhalten werden.

Die Problematik der ND wird besser verstanden, wenn man die über einen relativ langen Zeitraum bestehenden nächtlichen, juckreizbedingten Störungen und das

Kratzen als mitwirkende Komponente beim multifaktoriellen Krankheitsgeschehen des atopischen Ekzems mitberücksichtigt, die in erheblichem Umfang die Mutter-Kind-Beziehungen belasten können. Deshalb wurde in dieser Studie dem Aspekt der Mutter-Kind-Beziehung in Form des Fragebogens für Eltern von neurodermitiskranken Kindern (FEN) Rechnung getragen.

Bei der ND wird das Kratzen reflexhaft durch Juckreiz ausgelöst und hemmt durch die Stimulation der Schmerzrezeptoren der Haut vorübergehend den als noch aversiver erlebten Juckreiz. Aufgrund dieser zunächst wohltuenden Wirkung wird das Kratzen lerntheoretisch verstärkt. Schädigungen des Hautgewebes und Entzündungsreaktionen tragen jedoch zu einer verzögert einsetzenden Verstärkung des Juckreizes bei. Dadurch wird wiederum ein noch stärkeres Kratzen notwendig, um den Juckreiz zu überlagern. Juckreiz und Kratzen schaukeln sich folglich gegenseitig zu einem *Circulus vitiosus* auf im Rahmen des Juckreiz-Kratz-Zirkels, der nur schwer kontrollierbar bleibt und dem sich der Patient hilflos ausgeliefert fühlt und häufig zusätzlich Schuldgefühle auslöst (**Bosse & Hünecke 1981; Stangier et al. 1987**). Dieser *Circulus vitiosus* kann auch durch indifferente emotionale Spannungen in Gang gesetzt werden, wenn das Kratzen – ursprünglich zur Spannungsreduktion eingesetzt – als Folge Juckreiz auslöst (**Böddeker & Böddeker 1976**).

Verschiedene Publikationen konnten zeigen, dass eine verminderte Aufmerksamkeit der Angehörigen sich positiv auf das Kratzverhalten der ND-Patienten auswirkte (**Allen & Haaris 1966, Bär und Kuypers 1973, Cataldo et al. 1980**).

Bei Patienten mit ND sind vorrangig zwei Kratzformen von Bedeutung: ein gleichmäßiges Reiben und Scheuern mit der Handfläche und das unstillbare Kratzen, welches durch Exkorationen zu Hautverletzungen führt.

In einer Studie zeigten **Solomon und Gagnon (1987)**, dass die Mütter von ND-Säuglingen auf deren moderat negative Affektäußerungen verzögert reagierten. Die Mutter-Kind-Interaktion erschien durch ein geringeres Ausmaß positiver Gegenseitigkeit geprägt.

Zahlreiche Beobachtungen dermatologischer und psychiatrischer Kliniker und Psychotherapeuten an erwachsenen Neurodermitikern lassen auf eine negative Beeinflussung der Krankheitsverläufe durch psychische Belastungssituationen wie Stress schließen (**Rajka 1986**).

In Erhebungen von **Faulstich (1985)** und **Münzel (1990)** wurde eine erhöhte Reaktivität psychophysiologischer Vorgänge bei Erwachsenen mit ND gezeigt, Symptomverstärkungen folgten unmittelbar nach Stressereignissen (**Gieler et al. 1993**).

Bei Kindern konnte dieser Zusammenhang in Studien von **Gil et al. (1987, 1989)** hinsichtlich des Stresses in Verbindung mit der Erkrankung und der Symptomstärke bestätigt werden.

Wie sich Stress psychoimmunologisch und psychoendokrinologisch auf Patienten mit ND auswirkt, ist im folgenden hypothetischen Schema (**nach Stangier et al. 1987**) dargestellt:

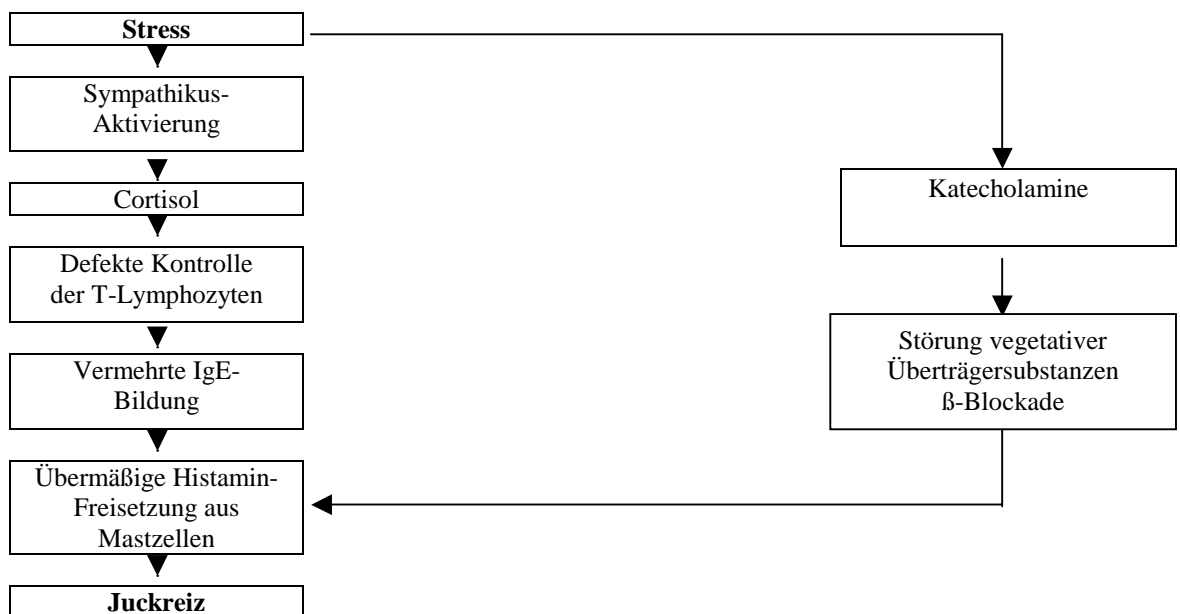


Abbildung 4: Hypothetisches Schema der Stresswirkungen

In dieser Studie lag das Augenmerk vorwiegend auf Beispielen intrafamiliärer Beziehungen bei Kindern mit ND-ähnlichen HV, die besondere Relevanz für deren psychische Entwicklung und psychosomatische Verfassung haben.

Vor allem geht es um die Abschätzung der elterlichen Belastungen, die bei der Erziehung und Betreuung ihrer erkrankten Kinder auftreten können.

Die chronische ND des Kindes und die tägliche Konfrontation mit dem quälenden Juckreiz sowie das Kratzen des Kindes können bei den Eltern Gefühle der Kränkung, der Hilflosigkeit, der Ohnmacht und der Wut, manchmal auch der Trauer auslösen.

Die Erfahrung, kein gesundes Kind zu haben, bedeutet für die Eltern möglicherweise eine schmerzhaft innere Auseinandersetzung auf dem Weg zu einer Akzeptanz der Erkrankung und zur Anpassung an einen angemessenen Umgang mit dem kranken Kind. Dieser Auseinandersetzungsprozess kann, je nach psychischer Struktur und sozialer Belastungssituation der Eltern und Kinder, unterschiedlich gut oder schlecht gelingen.

Die Erfassung der verschiedenen Dimensionen der elterlichen Bewältigung der Neurodermitis bei ihren Kindern ist das Grundkonzept des standardisierten Fragebogens für Eltern von Kindern mit Neurodermitis (FEN), der von der Arbeitsgruppe **Stangier et al. (1987)** erstellt wurde (siehe 4.4.4).

Frederich (1996) vertritt in seinen Beobachtungen über Verstärkung frühkindlicher ND aus intrafamiliären Interaktionsprozessen heraus das Bild des inkonsequenten elterlichen Erziehungsstils, der bei den Patienten eine Orientierungslosigkeit hinterlassen kann. Die Eltern nehmen einerseits durch ihre schwach ausgeprägte Fähigkeit zur Distanzierung vom Kind eine nachgiebige Haltung ein, verbringen zu wenig Zeit mit ihm, sodass es sich alleingelassen fühlt und um jeden Preis die fehlende Zuwendung bekommen möchte. Auf der Suche nach klaren Richtlinien können sich die Patienten zu kleinen Tyrannen entwickeln, indem sie das Kratzen an den Ekzemherden gezielt zur Steuerung elterlichen Verhaltens in Richtung einer erhöhten Zuwendung einsetzen. Der Trotz als Reaktionsmechanismus kann entstehen, um elterliche Zuwendung zu bewirken.

Andererseits können ganz strenge Verhaltensvorschriften vorherrschen, die das Kind zum Gehorsam zwingen sollen.

Ehlers et al. (1995) beobachteten ein ausgeprägtes Ungleichgewicht zwischen Lob und Kritik den Neurodermitiskindern gegenüber zugunsten der Kritik. Als psychische Folge nennen die Autoren das Entstehen panischer Ängste davor, Fehler zu begehen und es scheint sich außerdem ein Perfektionismus herauszubilden, der die Annahme neuer Herausforderungen deutlich erschwert. Der Juckreiz stelle sich aus einer Situation anhaltender Anspannung, dem Distress, ein.

Entsprechend der Bedeutung emotionaler und kognitiver Aspekte der Mutter-Kind-Beziehung, des familiären Klimas und des Kommunikationsstils, der Auswirkung der anhaltenden oder wiederkehrenden Symptomerfahrungen auf die psychische

Entwicklung des ekzemkranken Kindes, des Umgangs der Eltern mit der Erkrankung und dem Kratzverhalten des Kindes kommt beratenden und/oder psychotherapeutischen sekundär- und tertiär-präventiven Interventionen eine hohe Bedeutung zu.

Koblenzer & Koblenzer (1988) beschrieben ihr psychodynamisch orientiertes Beratungs- und Psychotherapiekonzept mit Eltern von Kindern zwischen 1 und 8 Jahren mit schwerer ND. Anhand von klinischen Verlaufsuntersuchungen an 8 Elternpaaren mit ekzemkranken Kindern zeigten sie einen Zusammenhang zwischen gestörten Eltern-Kind-Beziehungen und dem Schweregrad der ND auf. Kern dieses Konzeptes ist neben einer allgemeinen Beratung (Eingestehen auch negativer Gefühle gegenüber den Kindern, Abbau von Schuldgefühlen, Ermunterung zum Grenzensetzen) die Bearbeitung der individuellen unbewussten Konfliktdynamik in der Eltern-Kind-Beziehung.

Dermatologische Befunde besserten sich rasch und anhaltend, ebenso konnte eine positive emotionale Entwicklung der Kinder beobachtet werden.

In einem dermatologisch- kinderpsychosomatischen Einzelfall beschrieben **Traenckner et al. (1996)** den Verlauf einer akuten Exazerbation der ND bei einem 2-jährigen Patienten. Darin wird ebenfalls der Einfluss einer gestörten Mutter-Kind-Beziehung auf die Erkrankung ersichtlich. Den Autoren zufolge hielt die Mutter aufgrund eigener Bedürftigkeit an frühen Formen der Beziehung zu ihrem Kind fest und war situationsbedingt nicht in der Lage, ihm eindeutige Grenzen zu setzen, sodass dem Kind offensichtlich Halt und Orientierung fehlten. Mehrere begleitende kinderpsychosomatische Beratungsgespräche mit der Mutter konnten nicht nur Einblicke in unbewusste Konfliktkonstellationen geben, sondern halfen auch, diese Problematik aufzuarbeiten und an der Beziehung aktiv und erfolgreich zu arbeiten.

Die kinderpsychosomatische Abklärung eines Falles umfasst Einzel- und Familiengespräche, Mutter-(Eltern)-Kind-Interaktions- und Verhaltensbeobachtungen, psychoanalytisch orientierte Einzelgespräche mit den Eltern, Einschätzung des kognitiven und emotionalen Entwicklungsstandes des Kindes, eine hypothesengenerierende Supervision unter tiefenpsychologischen/familiendynamischen Aspekten, sowie die Formulierung eines an der jeweiligen familiären Beziehungs- und Konfliktdynamik orientierten Beratungs- oder Behandlungsziels. Die

kinderpsychosomatische Behandlung erfolgt in Einzel- und/oder Familiensitzungen. Wenn es sich um Säuglinge oder Kleinkinder mit atopischem Ekzem handelt, erfolgen die Beratungs- bzw. Behandlungssitzungen mit Mutter/Eltern und Kind gleichzeitig. Die Beratungs- bzw. Behandlungszeiten sind unterschiedlich (einige Wochen bis zu 2 Jahre) und orientieren sich an der Schwere der primären oder krankheitsbedingten sekundären Konflikte oder Beziehungsstörungen und an der Motivation der Betroffenen (**Ring 1998**).

Neuerdings werden bundesweit in einem Modellprojekt Schulungen für Eltern mit neurodermitiskranken Kindern angeboten, die sich in Pilotstudien als sehr effektiv erwiesen (**Fartasch et al. 2000**).

Es ist zu erwarten, dass sich die Zusammenhänge bei den herztransplantierten Kindern mit ND-ähnlichen HV aus psychosomatischer Sicht noch komplexer gestalten.

Als Instrument diene der FEN als Maßstab zur Beurteilung der elterlichen Verarbeitung der Krankheit ihrer Kinder (s. 4.4.4) und der Sozialdatenbogen, welcher Aufschluss über Herkunftsland, Ausbildung, berufliche Tätigkeit, Familienstand, Kinderzahl und Wohnsituation geben sollte.

In einer katamnestischen Studie von **Strauß et al. (1997)** zur Untersuchung des psychosozialen und neuropsychologischen Status von 40 Patienten im Durchschnittsalter von 50,8 Jahren nach Herztransplantation der Herzchirurgischen Klinik Kiel wurden Befragungen zu Aspekten wie Angst, Depressivität, Krankheitsverarbeitung, Lebenszufriedenheit und Persönlichkeit durchgeführt.

Teilweise konnten die Angaben mit Befunden aus einer Gruppe von Patienten nach Bypass-Operation verglichen werden. Die Ergebnisse unterschieden sich jedoch nicht sehr voneinander. So schienen sich insgesamt gesehen beide Gruppen hinsichtlich der Krankheitsverarbeitung kaum zu unterscheiden, d.h. dass durchschnittlich die Bedeutung von aktiver Bewältigung des Eingriffs und die Ablenkung von verschiedenen körperlichen und seelischen Symptomen eher hoch eingeschätzt wurde. Auch hinsichtlich der Lebenszufriedenheit schienen sowohl die herztransplantierten Patienten als auch die Bypass-Operierten sich in fast allen Bereichen recht zufrieden zu fühlen.

Insgesamt gesehen zeigt sich ein positiver Befund im Hinblick auf den emotionalen Zustand, Persönlichkeitsmerkmale und die Lebenszufriedenheit der Transplantationspatienten.

Leichtere neurologische Auffälligkeiten äußerten sich klinisch bei 10 Patienten durch einen feinschlägigen Tremor, wobei aufgrund des gegenwärtigen Standes der Forschung zu vermuten wäre, dass der Eingriff per se die zerebralen Dysfunktionen nicht erklären kann, sie eher als Vorschädigung oder von Nebenwirkungen des Cyclosporin A zu werten sind, was sich durchaus mit anderen Berichten über Cyclosporin-Nebenwirkungen decken würde (**Kahan 1989**).

Auch im Hinblick auf die in Selbstbeurteilungsskalen erfassten Krankheitsbewältigungsstrategien sind die Transplantierten nicht als besonders auffällig zu charakterisieren. In dieser Untersuchung überwogen eher aktive Bewältigungsstrategien.

Mai (1986) ist der Auffassung, dass die Verleugnung bei Erwachsenen eine notwendige Bewältigungsstrategie bei einem Eingriff wie der Herztransplantation darstellt und adaptiv und schützend sein kann. Vor diesem Hintergrund ließe sich vermuten, dass der Umstand, dass die Patienten den Eingriff überlebten, im Vordergrund steht und Einschränkungen nicht wahrgenommen oder verleugnet werden bzw. ein anderer Maßstab gilt.

Das Coping-Konzept geht nach Lazarus (**Lazarus & Folkmann 1984**) davon aus, dass Menschen Umgebungsreize hinsichtlich ihrer Anforderungen als neutral, als Herausforderung oder als Bedrohung bewerten. Diese Bewertung impliziert einen Vergleich zwischen Anforderungscharakteristik und verfügbaren Bewältigungsmöglichkeiten. Die verfügbaren Bewältigungsmechanismen sind in der Regel durch Erfahrung erworben, können aber auch neue kognitive Leistungen im Sinne von Problemlöseverhalten darstellen. Psychische Störungen entstehen dann im Zusammenhang mit körperlichen Erkrankungen, wenn die körperliche Erkrankung psychische Belastung induziert, für die entweder kein Bewältigungsmechanismus zur Verfügung steht oder bei denen bewährtes Bewältigungsverhalten nicht zur Bedrohungs-beseitigung führt (**Neuser 1997**).

1.1.7 Diagnostik

Basierend auf den klinischen Zeichen und der Anamnese sind Richtlinien zur Diagnose der ND erarbeitet worden (**Hanifin und Rajka 1980**). Demnach sollen mindestens 3 Haupt- und zusätzlich 3 Nebenkriterien erfüllt sein, um das Krankheitsbild zu verifizieren. Die entsprechenden Faktoren werden in der folgenden Abbildung aufgeführt:

- Pruritus
- typische Morphologie und Verteilung:
 - Beugeekzeme bei Erwachsenen
 - Gesicht und Streckseiten bei Kindern miteinbezogen
- chronische oder chronisch-rezidivierende Dermatitis
- atopische Eigen- oder Familienanamnese bezüglich Asthma, Heuschnupfen oder atopischer Dermatitis

Abbildung 5a: Hauptkriterien der ND (nach Hanifin und Rajka)

- trockene Haut
- Ichthyosis/ verstärkte Handlinien/ Keratosis pilaris
- positive Hauttests (Soforttypreaktion)
- erhöhte IgE-Spiegel
- früher Krankheitsbeginn
- Neigung zu Infektionen der Haut (vorrangig durch Staphylococcus aureus und Herpes simplex als Auslöser)/ gestörte zelluläre Immunität
- Neigung zu unspezifischen Hand- und Fußekzemen
- Mammillenekzem
- periorales Ekzem/ Lippenekzem
- rezidivierende Konjunktivitis
- Dennie-Morgan'sche infraorbitale Lidfalte
- Keratokonus
- subkapsuläre Katarakte
- periorbitale Verschattung
- Pityriasis alba
- dirty neck
- Juckreiz beim Schwitzen
- Unverträglichkeit von Wolle und Fettlösern
- perifollikuläre Betonung
- Nahrungsmittelintoleranz
- Beeinflussbarkeit des Verlaufes durch Umweltfaktoren/ emotionale Faktoren
- weißer Dermographismus

Abbildung 5b: Nebenkriterien der ND (nach Hanifin und Rajka)

- Keratosis pilaris
- atopische Winterfüße
- Mamillenekzem
- Cheilitis
- Rezidivierende Konjunktivitis
- doppelte infraorbitale Lidfalte
- Keratokonus
- Periorbitale Pigmentierung
- Faltenbildung am seitlichen Hals
- auffällige Gesichtsblässe oder –rötung
- Juckreiz beim Schwitzen
- Unverträglichkeit von tierischer Wolle und Fettlösern
- Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- Weißer Dermographismus

Abbildung 6: Mögliche Minimalvarianten der ND

1.1.8 Differentialdiagnosen der Neurodermitis

Neben dem Krankheitsbild der ND existieren mehrere entzündliche Hautkrankheiten, Immundefizienzen, Hautmalignome, genetische Erkrankungen und Infektionskrankheiten, die lediglich symptomatisch auf einer Ebene mit der ND vorkommen.

Schwere kombinierte B- und T-Zell-Defekte der Immunabwehr mit verminderter Immunglobulin-Produktion können sich insbesondere im ersten Lebensjahr durch Gedeihstörungen, Diarrhöen, rezidivierende lokale oder systemische Infektionskrankheiten und durch schuppige generalisiert-erythematöse Exantheme bemerkbar machen (**Fitzpatrick 1999**).

Das Wiskott-Aldrich-Syndrom kann mit Gerinnungsstörungen einhergehen, die sich durch vermehrte thrombozytopenische Purpura äußern. Neben der Infektanfälligkeit und den ekzematösen Hautveränderungen können die Patienten zu weiteren allergischen Reaktionen neigen. Beim männlichen Geschlecht soll die Krankheit bereits im Säuglingsalter auftreten (**Pschyrembel 1994**).

Immundefekte mit schweren Bronchopneumonien können als klinische Symptome des Netherton-Syndroms (Trichorrhexis invaginata) auftreten. Sie gehen meist mit Haarschaftanomalien und atopischer Diathese einher. Die vererbte Dermatoze ist gekennzeichnet durch erythematöse, langsam peripher fortschreitende, gyrierte und mit einer gedoppelten Schuppenleiste besetzte Herde (**Jung 1998**).

Das Hyper-IgE-Syndrom ist durch exzessiv erhöhte IgE-Spiegel, defekte T-Zell-Funktion, rezidivierende Infektionen der Atemwege und rezidivierende Hautabszesse gekennzeichnet, die mit Pruritus vergesellschaftet sein können (**Fitzpatrick 1999**).

Die seborrhoische Säuglingsdermatitis unterscheidet sich von der ND durch ihre Lokalisation überwiegend in den großen Körperfalten wie Axillen oder Leisten und den fehlenden Juckreiz.

Bei frühkindlicher ND ist der Windelbereich meist ausgespart (**Altmeyer 1998**).

Eine Reihe von Stoffwechselkrankheiten erinnern an ND wie Phenylketonurie, glutensensitive Enteropathie oder Zöliakie (**Braun-Falco 1997, Fitzpatrick 1999**).

Die Zöliakie ist oft mit einer Dermatitis herpetiformis assoziiert, einer benignen, chronisch-rezidivierenden, polymorphen Hautkrankheit, die sich mit subepidermalen Spannungsblasen manifestieren kann und zu Exulzeration mit hämorrhagischer Verkrustung neigt (**Jung 1998**).

Niedrigmaligne kutane T-Zell-Lymphome wie z.B die Mycosis fungoides sind durch verschiedene Krankheitsstadien mit Manifestation an der Haut gekennzeichnet. Bei Mycosis fungoides beispielsweise sind in einem frühen Krankheitsstadium (prämykoides Stadium) juckende Läsionen, ähnlich denen eines nummulären Ekzems, zu finden. Als Maximalform dieses Stadiums kann, wie bei ND bekannt (siehe 1.1.2), eine Erythrodermie auftreten (**Jung 1998**).

Bei erhöhter Ausscheidung oder verminderter Resorption von Zink im Rahmen chronischer Nieren- oder Gastrointestinalerkrankungen können sich bei Kindern in den ersten Lebensjahren Acrodermatitis-enteropathica-artige, squamöse Erytheme an den Körperöffnungen und distalen Extremitätenenden manifestieren (**Braun-Falco 1997, Altmeyer 1998**).

Tabelle 3: Differentialdiagnosen der ND (nach Fitzpatrick 1999)

Angeborene Erkrankungen	Immundefekte
Netherton-Syndrom	Wiskott-Aldrich-Syndrom
Familiäre Keratosis Pilaris	Schwere kombinierte Immundefekte
Chronische Dermatosen	Hyper-IgE-Syndrom
Seborrhoische Dermatitis	Metabolische Krankheiten
Kontaktdermatitis	Zinkmangel
Nummuläres Ekzem	Pyridoxin- und Niacinmangel
Lichen simplex chronicus	Carboxylase-Mangel
Infektionen	Phenylketonurie
Skabies	Immunologische Krankheiten
HIV-assoziierte Dermatitis	Dermatitis herpetiformis
Dermatophytosis	Pemphigus foliaceus
Malignome	Graft-versus-Host-Krankheit
Kutanes T-Zell-Lymphom	Dermatomyositis
Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom	
Letterer-Siwe-Krankheit	

2.1. Hypothesen

1. Gruppe 1 (siehe hierzu Tabelle 1) weist vermehrt oder ausschließlich Neurodermitis auf
2. Gruppe 2 und 3 weisen keine ND auf
3. Die Gruppen 2 und 3 weisen bezüglich ND und Immunparameter keine pathologischen Merkmale im Vergleich zu Gruppe 1 auf
4. Es gibt Mittelwertunterschiede bei den erhobenen Immunparametern zwischen der Gruppe 1 und der Gruppe 3 (vgl. Tabelle 1)
5. Es gibt Mittelwertunterschiede bei den erhobenen Immunparametern zwischen der Hautgruppe 1 und der Hautgruppe 3
6. Es sind höhere Werte in allen Items des FEN bei Eltern von Kindern mit ND im Vergleich zu den Eltern der HTX-Kinder aus den anderen beiden Hautgruppen zu verzeichnen
7. Gruppe 1 unterscheidet sich signifikant von den anderen beiden Gruppen in Bezug auf die aufsummierten Atopiekriterien im *Erlanger Atopiescore*
8. Die ND-Patienten der Gruppe 1 unterscheiden sich in den Items *Stärke des Juckreizes in den letzten zwei Wochen*, *Stärke des Kratzens in den letzten zwei Wochen* und *Beeinträchtigung des Wohlbefindens durch die ND* positiv signifikant von den übrigen Patienten der Gruppe 1 ohne ND
9. Bei den ND-Patienten der Gruppe 1 besteht ein positiver Zusammenhang zwischen ihrer Hauterkrankung und der präoperativen Erstmanifestation
10. Bei den Patienten der Gruppe 1 mit ND ist ein positiv signifikanter Zusammenhang zwischen ihrem Merkmal ND und einer positiven Familienanamnese bezüglich atopischer Erkrankungen nachzuweisen
11. Das Gesamt-IgE ist bei den ND-Kindern in 80-90 % erhöht
12. Kinder aus Familien, die einen hohen sozio-ökonomischen Status haben, weisen häufiger ND auf als Kinder aus Familien mit niedrigerem sozio-ökonomischen Status

Tabelle 4: Hypothetisch skizzierte, dermatologische Untersuchungsergebnisse der 3 Studiengruppen anhand selektiver Parameter

Gruppe	Hautzustand	IgE	Eosinophile	ECP	IL-4	IFN- γ
1	ND	↑	↑	↑	↑	↓
2	unauffällig	Normalwert	Normalwert	Normalwert	Normalwert	Normalwert
3	unauffällig	Normalwert	Normalwert	Normalwert	Normalwert	Normalwert

Anmerkung zu Hypothese 4:

Die IL-4-Spiegel waren bei Kindern mit allergischen Erkrankungen höher als bei Gesunden in den ersten 18 Monaten des Lebens (**Borres et al. 1995**).

Die Mechanismen einer gestörten IFN- γ -Produktion bei Patienten mit atopischen Erkrankungen wurden von **Jung et al. (1999)** anhand von isolierten T-Zellen untersucht mit dem Ergebnis, dass Zellen von Atopikern IFN- γ in vitro in geringerem Maße bildeten im Vergleich zu T-Zellen, die von gesunden Vergleichspersonen stammten.

Da bei ND eine Hyperreaktivität der Th2-Zellen mit vermehrter IL-4-Bildung und somit konsekutiv erhöhter IgE-Bildung vermutet wird und in vitro-Studien bei ND reziproke Verhältnisse von IL-4 und IFN- γ aufzeigen konnten, werden auch in dieser Studie signifikant erhöhte IL-4-Werte bzw. erniedrigte IFN- γ -Werte in Gruppe 1 angenommen, die gegenüber den Studiengruppen 2 und 3 mit signifikant erhöhten IgE-Spiegeln einhergehen (siehe 1.1.2).

Näheres zu den Immunparametern siehe dort.

Nach **Tang (1993)** (siehe 1.1.5.1: Die Rolle der Zytokine bei Neurodermitis) korrelieren erniedrigtes IFN- γ und erhöhtes IL-4 positiv mit erhöhten Gesamt-IgE-Werten .

2. Herztransplantation im Kindesalter

Seit dem Beginn der achtziger Jahre, bedingt durch die Einführung von Cyclosporin zur Immunsuppression, wird die Herztransplantation (HTX) bei terminaler Herzinsuffizienz weltweit in großem Stil praktiziert.

Am Gießener Zentrum für kardiovaskuläre Chirurgie wurden seit März 1988 40 orthotope HTX bei 39 Kindern im Alter von 1 bis 280 Tagen durchgeführt, von denen 28 Kinder ein hypoplastisches Linksherzsyndrom, 4 Kinder eine dilatative Kardiomyopathie, 4 weitere Kinder eine endokardiale Fibroelastose und 4 Kinder komplexe andere Strukturanomalien als Diagnosen aufwiesen (**Dapper et al. 1998**).

Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) ist eine kongenitale Herzanomalie bestehend aus einem hypoplastisch verkleinerten linken Ventrikel in Verbindung mit einer Stenose oder Atresie der Aorta und der Mitralklappe. Diese Herzerkrankung geht einher mit einer Mortalität im Neugeborenenalter von fast 100 %, wenn nicht rechtzeitig operativ behandelt wird. Im Allgemeinen steht zur Verbesserung der Prognose neben der Transplantation der Eingriff am Herzen nach dem Norwood-Verfahren zur Verfügung (**Norwood et al. 1983**).

Der Anteil der hier untersuchten Kinder mit HLHS an der Gesamtanzahl von Gruppe 1 (n = 27) betrug n = 17 (62,96 %), während diese Diagnose bei keinem der Kinder aus Gruppe 2 (n = 7) gestellt wurde.

In Gruppe 3 (n = 7) wurde bei 3 Patienten in erster Linie der angeborene Herzfehler einer Transposition der großen Arterien (TGA) korrigierend operiert, während man bei 3 weiteren Kindern mit HLHS das operative Verfahren nach Norwood anwandte.

2.1 Einsatz von Immunsuppressiva bei kindlicher Herztransplantation

Die initiale immunsuppressive Therapie gründet sich auf der Dreifachkombination Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon wobei Patienten, die die Transplantation während der ersten 6 Lebenswochen durchlaufen haben, nach einem Jahr eine derzeit noch lebenslange Cyclosporintherapie erhalten.

Der klinische Einsatz von Cyclosporin erfolgt in Form einer blutspiegelgeführten Therapie, wobei nach dem Prinzip des therapeutischen Fensters vorgegangen werden muss, um einen Blutspiegelbereich zu erzielen, in dem ein ausreichendes Maß von

Immunsuppression bei möglichst geringen toxischen Nebenwirkungen wirksam wird (**Wonigeit 1996**).

Die immunsuppressive Behandlung wird präoperativ mit 5 mg/kg Körpergewicht Cyclosporin A und 1 mg/kg Azathioprin begonnen. Prednisolon wird während der Operation in einer Dosis von 10 mg/kg intravenös gegeben. Postoperativ erfolgt zunächst eine intravenöse Dreifachkombination von Cyclosporin A, Azathioprin und Prednisolon. Nach wenigen Tagen erfolgt die Umstellung auf eine orale Applikation mit einem Zielspiegel für Cyclosporin von 250 ng/ml.

Etwa 3 Monate nach der HTX wird Prednisolon ausschleichend abgesetzt und eine Zweifachtherapie mit Cyclosporin A/Sandimmun® und Azathioprin/Imurek® als Langzeitbehandlung weitergeführt.

Bei Kindern, die innerhalb der ersten sechs Lebenswochen transplantiert werden, besteht die Immunsuppression ein Jahr nach HTX in einer Cyclosporin A-Monotherapie mit Talspiegeln um 100 ng/ml (**Bauer et al. 1997**).

Das Ziel einer Immunsuppression ist die Vermeidung einer Abstoßungsreaktion mit Zerstörung des Transplantats infolge der pathophysiologischen Reaktionen im Rahmen der Immunantwort des Empfängers.

Bei der Transplantation von Organen zwischen genetisch unterschiedlichen Individuen kommt es ohne Behandlung immer zur Entwicklung einer Organabstoßung. Die Abstoßung ist ein komplexer Immunprozess, der zur Schädigung und schließlich zur Zerstörung des transplantierten Gewebes führt (**Wonigeit 1996**).

Die Abstoßungsreaktionen werden eingeteilt in hyperakute, akute und chronische Transplantatabstoßungen (**Siewert 1998**):

Hyperakute Abstoßung: Die hyperakute Abstoßung tritt innerhalb der ersten Tage nach Transplantation auf und ist vorwiegend durch vorbestehende allospezifische Antikörper bei vorsensibilisierten Patienten oder durch blutgruppenspezifische Antikörper, also humoral, bedingt. [...].

Akute Abstoßung: Eine akute Abstoßung beginnt frühestens 4-5 Tage nach der Transplantation. Hier handelt es sich zumeist um eine zelluläre interstitielle Abstoßung, wobei es zu einer Infiltration des Organs vor allem durch T-Lymphozyten kommt. [...]. Akute Abstoßungen können neben der zellulären jedoch auch eine humorale, antikörper-vermittelte Komponente aufweisen; [...].

Chronische Abstoßung: Im Gegensatz zum raschen Verlauf einer akuten Abstoßung führt die chronische Abstoßung meist zu einer langsam schleichenden Destruktion des Transplantates über Wochen, Monate und Jahre. [...].

2.1.1 Cyclosporin A

CyA ist ein lipophiles zyklisches Polypeptid bestehend aus 11 Aminosäuren. Es hemmt reversibel die Transkription von IL-2, IL-4 und weiteren Zytokinen der T-Helfer-Lymphozyten, indem es den Calcineurin-Calmodulin-Komplex beeinflusst. Auf diese Weise wird eine T-Zell-Aktivierung nach Antigenkontakt im Rahmen einer zellvermittelten Immunität verhindert (**Faulds et al. 1993**).

CyA ist nur für die Basis-Langzeit-Immunsuppression geeignet, nicht jedoch für die Behandlung einer akuten Abstoßungsreaktion. Als Nebenwirkungen sind neben der Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Hypertonie, Hypomagnesiämie (**Millane et al. 1992**) und diabetogener Effekte der sekundäre Hirsutismus (Abbildung 7) und die Gingivahyperplasie (Abbildung 8) zu nennen, die auch im Rahmen der äußeren klinischen Untersuchung in dieser Studie bei einigen herztransplantierten Patienten aufgefallen waren, wie z.B. bei dem HTX-Patienten im Alter von 7 Jahren und 5 Monaten.

In anderen Untersuchungen (**Jensen et al. 1995**) trat bei HTX-Patienten unter Cyclosporin die Hypertrichose in 86,9% der Fälle auf.



Abbildung 7: HTX-Patient (7 Jahre, 5 Monate)
Hypertrichose unter CyA-Therapie



Abbildung 8: HTX-Patient (7 Jahre, 5 Monate)
Gingivahyperplasie unter CyA-Therapie

2.2 Cyclosporin A in der Lokalthherapie der Neurodermitis

Orales und bedingt topisches CyA zeigten über einen kurzen Zeitraum eine positive Wirkung bezüglich der Abheilung einer ND im Vergleich zu Placeboanwendungen (Faulds et al. 1993, Übersichtsartikel).

Sowden et al. 1991 berichteten über ihre Studie bei Erwachsenen mit schwerer therapierefraktärer ND. Ihrem Studienkonzept zufolge erhielten zunächst 16 Patienten für 8 Wochen ein Placebo. Im Anschluß an diesen Abschnitt wurde für weitere 8 Wochen das Cyclosporin (5 mg/kg Körpergewicht) gegeben.

Die zweite Gruppe von 17 Patienten begann mit Cyclosporin und erhielt danach das Placebo. Die Erkrankungsaktivität, die Ausdehnung der Dermatoase, der Juckreiz und der Schlaf sowie die Notwendigkeit einer zusätzlichen lokalen Kortikosteroidtherapie wurden alle zwei Wochen dokumentiert.

4 Patienten der ersten Gruppe wechselten wegen mangelnder Therapieeffekte vorzeitig in die Cyclosporin-Sequenz und 6 Patienten beendeten die Placebo-Sequenz aufgrund von Behandlungsfehlern nicht.

Es zeigte sich, dass die Intensität der klinischen Symptome, bewertet anhand einer Punkteskala, in der Placebo-Phase bei 45 Punkten lag, unter der achtwöchigen Behandlung mit Cyclosporin auf 18 Punkte abfiel und nach Absetzen des

Cyclosporins innerhalb von vier Wochen nur noch einen Wert von 36 Punkten erreichte.

Auch in der zweiten Gruppe, die mit Cyclosporin begann, kam es zu einer raschen Besserung und nach Absetzen des Cyclosporins zu einer erneuten Verschlimmerung des Ekzems. Die Ausbreitung der ND veränderte sich gleichsinnig. Der Juckreiz bildete sich schnell zurück, und es kam zu einer Besserung des Schlafes unter Cyclosporin.

Zusammenfassend zeigten die Patienten in beiden Behandlungsansätzen eine schnelle Verringerung der Krankheitsaktivität und Krankheitsausdehnung nach Cyclosporinapplikation, wobei nach Absetzen des Cyclosporins der ursprüngliche Schweregrad für Krankheitsaktivität und Krankheitsausdehnung nicht mehr erreicht wurde.

Die Mehrzahl der Patienten gaben an, das Cyclosporin bei der Behandlung besser als das Placebo vertragen zu haben.

Die Krankheitsaktivität wurden an klinischen Charakteristika wie *Krankheitsausdehnung, Schlaf, Juckreiz, lokale Steroidanwendungen und Nebenwirkungen* gemessen.

Die Krankheitsaktivität wurde an 6 definierten Körperpartien bestimmt (Gradeinteilung von 0-3/ keine - schwer).

Die Autoren folgerten aus ihrer Studie, dass die Cyclosporintherapie der ND in einer Dosis von 5 mg/kg täglich, was einer vergleichsweise geringen Dosierung bei HTX-Patienten entspricht, bereits nach einer Woche eine rasche Reduktion der Symptome bewirkt, und dass sich dabei die zu erwartenden Nebenwirkungen in Grenzen halten (**Sowden et al. 1991**).

Auch **Berth-Jones et al. (1997)** untersuchten in ihrer prospektiven, offenen, multizentrischen Studie die Wirksamkeit und Sicherheit einer Langzeittherapie mit Cyclosporin bei Erwachsenen mit schwerer ND. Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität differenzierten sie wie **Sowden et al.** in 6 Körperpartien.

Eine hoch signifikante Verbesserung konnte kurzfristig in allen Zeichen der Krankheitsaktivität beobachtet werden, wenngleich die Symptome und Krankheitszeichen nach Absetzen des Immunsuppressivums in milderer Form erneut auftraten.

Die Autoren schlussfolgerten, dass im Rahmen einer gut überwachten Therapie hinsichtlich Nebenwirkungen und Cyclosporinspiegel der Langzeittherapie der ND eine große Bedeutung zukäme.

Guarneri et al. (1994) untersuchten ein 15 Monate altes Kind mit positiver Familienanamnese bezüglich allergischem Asthma. Seit dem neunten Monat bestanden typische juckende erythemat-squamöse Ekzeme an den Beugeseiten der Arme und Beine, im Gesicht und am Nacken. Diese Hautveränderungen waren therapierefraktär im Hinblick auf Standardtherapeutika wie orale Antihistaminika einschließlich topische und systemische Steroide.

Nachdem eine dreimonatige CyA-Therapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 3 mg/kg Kg im ersten Monat, 2 mg/kg Kg im zweiten Monat und 1 mg/kg Kg im dritten Monat angesetzt wurde, war eine komplette Remission des Juckreizes eingetreten, während gleichzeitig eine Besserung der objektiven klinischen Zeichen wie die Rückbildung von Erythemen, Vesikulae, Exsudation, Schuppenbildung und Lichenifikation zu sehen war.

Die Autoren sind sich einig, dass Cyclosporin wegen potentieller gravierender Nebenwirkungen nur bei mit anderen herkömmlichen Medikamenten nicht zu therapierender ND angewandt werden sollte.

2.3 Hautkomplikationen nach Organtransplantation

Da der immunsupprimierte Transplantationspatient infektionsanfällig ist, besteht auch eine erhöhte Gefahr der Entwicklung dermatologischer Infektionskrankheiten.

In einem Übersichtsartikel von **Parker (1990)** wird von hohen Reaktivierungsraten des Herpes Simplex Virus (HSV), Varizella Zoster Virus (VZV) und des Cytomegalie Virus (CMV) nach Herztransplantation berichtet, wobei das höchste Risiko in den ersten Wochen nach dem Eingriff bestanden haben soll.

Darin wurde eine Inzidenz der HSV- und VZV-Infektionskrankheit nach Nierentransplantation mit 35 % und 13 % angegeben.

Das Humane Papilloma Virus (HPV) soll ebenfalls relativ häufig dermatologische Infektionskrankheiten nach Organtransplantationen verursachen.

Darüberhinaus werden Mollusca Contagiosa häufiger gesehen, die als Folge von Infektionen mit Pockenviren entstehen.

Oberflächliche Pilzinfektionen mit *Candida albicans* konnten **Parker** zufolge bei Untersuchungen an 35 Nierentransplantierten in 45 % der Fälle nachgewiesen werden. Aber auch *Trichophyton rubrum* oder *Pityrosporum* können als Auslöser von oberflächlichen Pilzinfektionen bei immunsuprimierten Transplantationspatienten in Erscheinung treten.

Tiefe Pilzinfektionen der Haut erzeugt nach **Parker** z.B. *Cryptococcus neoformans*, der eitrige Abszesse verursachen kann.

Unter den bakteriellen Infektionen sind bei immunkompromittierten Patienten häufig *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus pyogenes* als verantwortliche Keime zur Ausbildung dermatologischer Infektionskrankheiten nachgewiesen worden.

Prä-maligne und maligne Hautveränderungen sind von **Parker** ebenfalls im Zusammenhang mit Organtransplantationen erwähnt worden.

Die Sonneneinstrahlung gilt neben der Immunsuppression als ein Risikofaktor für die Entstehung von Hautkrebs bei Transplantationspatienten (**Euvrard et al. 1999**). In diesem Zusammenhang werden Hautkomplikationen wie Solare Keratosen, Keratoakanthome, Basaliome und maligne Melanome genannt.

Anogenitale Karzinome treten gemäß **Parker** 100-fach häufiger bei Nierentransplantierten auf als in der Normalbevölkerung. Die HPV-Infektion muss hierbei als mögliche Ursache mitberücksichtigt werden (siehe weiter oben).

Das Kaposi-Sarkom wird auch im Zusammenhang mit Transplantationen als Komplikation genannt.

Tabelle 5: Ursachen häufiger Hautkomplikationen bei Transplantationspatienten (Übersicht von Euvrard et al. 1999)

Hautinfektionen durch Herpes-Viren	Herpes-Simplex-Virus
	Cytomegalie-Virus
	Ebstein-Barr-Virus
Hautinfektionen durch Humane-Papilloma-Viren	vulgäre Warzen, Kondylome
Pockenviren	Molluscum Contagiosum
Infektionen durch Pilze	Pityriasis versicolor
	Dermatophyten
opportunistische Hautinfektionen durch Pilze	Cryptococcus neoformans
opportunistische Hautinfektionen durch Bakterien	atypische Mykobakterien
Hautkarzinome	Spinaliome
	Basaliome
	prämaligne Keratosen
	M. Bowen
	Keratoakanthome
	anogenitale Karzinome
	Kaposi-Sarkom
	malignes Melanom
	kutane Lymphome
seltene Hauttumore	Merkel-Zell-Karzinome
	hautassoziierte neuroendokrine Tumoren
diverse Affektionen	Porokeratosen
	Graft-versus-Host-Erkrankung

2.3.1 Hautkomplikationen nach Herztransplantation

Die Autoren **Jensen et al. (1995)** untersuchten 122 Patienten im Rahmen der ersten Langzeitbeobachtung, die zwischen 1983 und 1993 in Norwegen herztransplantiert wurden und dokumentierten ihre Hautkomplikationen.

Maligne oder prä maligne Hautalterationen wie Basaliome, Spinaliome, maligne Melanome, M. Bowen, Solare Keratosen und Keratoakanthome wurden bei 34 Patienten diagnostiziert, von denen 18 definitiv maligne Hauterkrankungen aufwiesen.

Darüberhinaus trat sowohl die Hypertrichose als eine Nebenwirkung der Immunsuppression mit Cyclosporin in 106 Fällen (86,9 %) auf als auch Xerodermie (26,2 %) und steroid-induzierte Hautveränderungen wie Teleangiectasie, Hautatrophie, Purpura, Erythrosis interfollicularis colli und/oder Striae (59,8 %).

Im Rahmen von Hautinfektionen waren 52 Patienten (42,6 %) an vulgären Warzen, Herpes simplex (10 Fälle), Herpes zoster (9 Fälle), Varizellen (2 Fälle), Condylomata acuminata (3 Fälle), Onychomykose (9 Fälle), Pityriasis versicolor (5 Fälle) und Kandidose (3 Fälle) erkrankt.

Bakterielle Infektionskrankheiten waren auf wenige Fälle von Follikulitis und Impetigo mit geringer klinischer Signifikanz beschränkt.

Acht Patienten hatten Psoriasis, von denen 3 Patienten sichtbare Psoriasisherde zum Untersuchungszeitpunkt aufwiesen.

Bei 25 Patienten wurden seborrhoische Hauterkrankungen wie Akne oder akneiforme Erkrankungen, Rosazea, seborrhoische Dermatitis und Talgdrüsenhyperplasie festgestellt.

Andere dermatologische Diagnosen waren seborrhoische Keratose, Dermatofibrom, Atherom, mukoide Zyste, Keloid, dysplastische Nävi, Hyperhydrosis, Pruritus, nicht spezifische Dermatitis und Keratosis pilaris.

Offensichtlich gab es aber keine neurodermitisähnlichen HV bei den untersuchten Patienten im Durchschnittsalter von 47,7 Jahren.

Die jüngsten Patienten waren in den Erhebungen von **Jensen et al.** zum Transplantationszeitpunkt bereits 2 Jahre alt.

Tabelle 6: Hautkomplikationen bei Patienten nach Herztransplantation (Jensen et al. 1995)

Basaliom	Hypertrichosis
Spinaliom	Xerodermie
malignes Melanom	Steroid induzierte Hautveränderungen
M. Bowen	Akne bzw. akneiforme Erkrankungen
Solare Keratose	Rosazea
Keratoakanthom	Seborrhoische Dermatitis
Vulgäre Warzen	Talgdrüsenhyperplasie
Herpes simplex	Psoriasis
Varizellen	Seborrhoische Keratose
Condylomata acuminata	Dermatofibrom
Onychomykosis durch Dermatophyten	Atherom
Pityriasis versicolor	Mukoide Zyste
Candidiasis	Dysplastischer Nävus
Folliculitis	Pruritus
Impetigo	Keratosis pilaris

2.4 Graft-versus-host-Reaktion nach Organtransplantation

Die GvHD nach Knochenmarktransplantation beim Menschen wurde erstmals nach dem 2. Weltkrieg beschrieben.

Im Rahmen von Tierversuchen mit supraletaler Bestrahlung und Abschirmung von Organen, insbesondere der langen Röhrenknochen oder der Milz, konnte ein Überleben der meisten Tiere erreicht werden. Setzte man diese Gewebe anderen ganzkörperbestrahlten Tieren ein, konnte ebenfalls ein Überleben dieser übermäßig bestrahlten Tiere erreicht werden, da es zu einer Wiederaufnahme der hämatopoetischen Aktivität in den entsprechenden Organismen kam, und sie waren weitgehend vor den akuten Bestrahlungsfolgen geschützt.

Genetisch identische Tiere erholten sich gesundheitlich nach der Verpflanzung von hämatopoetischen Gewebe, während genetisch unterschiedliche Tiere (allogen) sich zunächst auch von den akuten Strahlenschäden erholten, später aber Gedeihstörungen, Alopezien, Diarrhöen und chronische Dermatitis entwickelten, die als GvHD, einer immunologischen Reaktion der Spenderlymphozyten mit Empfängerewebe wie der Haut oder des Darms, bezeichnet wurde (**Johnson & Farmer 1998**). Die Tierversuche spiegelten die Situation beim Menschen wider.

Die GvHD kann, neben der Knochenmarktransplantation, auch z.B. eine Herz- oder Nierentransplantation komplizieren, wenn Spenderlymphozyten mit dem Transplantat in den Empfänger gelangen.

Als zusätzliche Risikofaktoren der GvHD nach Organtransplantation werden niedrige präoperative Leukozytenzahlen und präoperative medikamentöse Immunsuppression angesehen (**Johnson & Farmer 1998**).

Definition der Graft-versus-host-Reaktion (GvHD):

Akute GvHD: *Innerhalb der ersten 3 Monate nach Knochenmarktransplantation: Alloreaktive T-Lymphozyten des Spenders führen zu einer Schädigung der 3 Organe Haut (makulopapulöses Exanthem, Erythrodermie), Darm (Enteritis), Leber (Hepatitis). Eine GvHD und die benötigten Immunsuppressiva schwächen das Immunsystem. (Herold Innere Medizin 2000).*

Chronische GvHD: *Tritt später als 100 Tage nach Knochenmarktransplantation auf. Verläuft ähnlich wie eine Kollagenose:[...]; Hautveränderungen: papulöses Exanthem (Lichen ruber planus-ähnlich), Schleimhaut: ähnlich wie ein erosiver Lichen ruber mucosae,[...] (Herold Innere Medizin 2000).*

Die GvHD tritt 1 bis 6 Wochen nach Organtransplantation auf und ist durch das charakteristische Symptomenspektrum Fieber, Diarrhoe und Panzytopenie gekennzeichnet (**Drolet et al. 1998**).

Drolet et al. erwähnen darüberhinaus, dass es im Krankheitsverlauf zu Hauteruptionen komme. Sie beschreiben die Hautveränderungen detaillierter (In: **Skin diseases after organ transplantation, S. 206**): *“The cutaneous eruption of GvHD after solid organ transplantation is similar to cutaneous GvHD seen after BMT (Anmerkung des Autors: Knochenmarkstransplantation). It usually presents as an asymptomatic to mildly pruritic erythematous, edematous maculopapular rash involving the face, ears, back, chest, palms, and soles. In many cases the eruption becomes confluent, resulting in diffuse erythroderma.”*

Die in der Literatur (**Fitzpatrick 1999**) beschriebene chronische GvHD wird in eine lichenoidale und in eine sklerodermiforme Form eingeteilt, wobei sich die lichenoidale Form im Verlauf der Erkrankung im Allgemeinen früher ausbilden soll als die sklerodermiforme Phase. Einige Patienten können beide Formen sowohl hintereinander als auch in Folge entwickeln. Der Manifestationszeitpunkt scheint etwa 60 Tage nach der Knochenmarktransplantation zu liegen.

Ein Indikator für die Entwicklung einer chronischen GvHD ist eine vorangegangene akute GvHD, die häufig zu Beginn durch schwache erythematöse Maculae des Gesichts und der Hand- und Fußflächen gekennzeichnet ist.

Im weiteren Verlauf der akuten GvHD können sich schmerzhaftes Erytheme bis hin zum Krankheitsbild der Erythrodermie (vgl. auch 1.1.2: atopische Erythrodermie) ausbreiten. Als Endstadium gilt bei der akuten GvHD die subepidermale Blasenbildung mit Nekrosen, die einer toxischen epidermalen Nekrolyse sehr ähnlich sein kann.

Die akute GvHD entwickelt sich in 20 – 80 % der Fälle 10 – 30 Tage nach einer Knochenmarktransplantation.

Im Gegensatz zur ND gilt der Juckreiz bei der akuten GvHD als untergeordnetes Symptom.

Trotzdem zählt sowohl die akute als auch die chronische GvHD zu den Differentialdiagnosen der ND (**Fitzpatrick 1999**).

Das Bestehen einer schweren Immundefizienz bei Kindern im ersten Lebensjahr kann mit Gedeihstörungen, Diarrhoen, schuppenden Erythrodermien und zusätzlich rezidivierenden Hautinfektionen vergesellschaftet sein.

Diese Schuppung einschließlich rezidivierender Hautinfektionen kann - isoliert betrachtet - einer ND ähnlich sein und ist in dieser Studie bereits in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen worden.

Tabelle 7a: Vier Schweregrade der akuten GvHD nach dem Schema von Glucksberg (Braun-Falco 1997)

Grad 1	Makulopapulöses Exanthem (< 25 % der Körperoberfläche)
Grad 2	Makulopapulöses Exanthem (> 25 % der Körperoberfläche)
Grad 3	Erythrodermie
Grad 4	Blasen

Tabelle 7b: Histopathologisches Grading der akuten GvHD (Johnson & Farmer 1998)

Grad 0	Normale Epidermis/epidermale Veränderungen anderer Genese
Grad 1	Örtlich begrenzte, vakuolisierte Basalzellschicht
Grad 2	Dyskeratose epidermaler oder follikulärer Keratinozyten
Grad 3	Bildung subepidermaler Spalten/Mikrovesikel
Grad 4	Vollständige dermo-epidermale Spaltung

Die Autoren **Stein et al. (1999)** beobachteten in ihren Untersuchungen an 17 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und chronisch myeloischer Leukämie bei 4 Patienten nach immunsupprimierender Chemotherapie und anschließender Cyclosporin A-Gabe ohne Knochenmarktransplantation eine GvHD.

33 % der Patienten einer Studie von **Baron et al. (2000)** entwickelten - Cyclosporin induziert - eine GvHD nach autologer Stammzelltransplantation.

Sowohl **Stein et al.** als auch **Baron et al.** führten Hautbiopsien zur histologischen Sicherung der Diagnose GvHD durch.

Sie fanden histopathologisch eine Vakuolisierung der Basalzellschicht, veränderte Polaritäten epidermaler Zellen, Dyskeratose sowie Lymphozyteninfiltrationen in die periphere Dermis und Epidermis.

Im Rahmen der pathophysiologischen Abläufe bei der Graft-versus-host-Reaktion können sich unter dem Einfluss proinflammatorischer Signale – einschließlich der Zytokine IFN- γ und IL-12 – aktivierte T-Zellen in Th1-artige Effektorzellen umwandeln, die die immunologische Antwort zusammen mit CD4-positiven und CD8-positiven zytotoxischen Lymphozyten beeinflussen.

Als Alternative der genannten pathogenetischen Erklärung käme die Umwandlung alloreaktiver Zellen in Th2-artige, antigen-spezifische Suppressorzellen unter Einfluß immunsupprimierender Signale vor allem durch IL-4 und IL-10 in Frage (**Johnson & Farmer 1998**).

3. Ableitung der Fragestellung

- Warum treten ND-ähnliche HV bei Kindern nach Herztransplantation auf, obwohl eine Therapie mit internem CyA durchgeführt wird ? Studien mit diesem immunmodulatorisch wirksamen Präparat haben bei Patienten mit ND gezeigt, dass eine Verringerung der Krankheitsaktivität bei einer Tagesdosis von 5mg/ kg zu erwarten ist (**Sowden et al. 1991, Berth-Jones et al. 1997**).
- Welche Hauptfaktoren tragen entscheidend zur Manifestation der ND-ähnlichen HV bei den Patienten der Gruppe 1 bei ?

Anmerkung:

Nash et al. publizierten **2000** eine Studie an 73 herztransplantierte Kinder unter 16 Jahren.

In der ersten Gruppe mit Transplantation im ersten Lebensjahr wies die überwiegende Mehrheit (22 von 25 Kindern) atopische Erkrankungen auf, während in der zweiten Studiengruppe über einem Lebensjahr nur 13 von 48 HTX-Kindern diese Erkrankungen zeigten. In Gruppe 1 hatten 14 der 22 untersuchten Kinder ND.

Die Transplantierten über einem Jahr entwickelten demnach zwar atopische Erkrankungen, jedoch keine ND. Aus der Publikation geht nicht hervor, ob **Nash** Biopsien durchführte und ob die ND prä- oder postoperativ aufgetreten war.

4. Material und Methoden

4.1 Patientenrekrutierung

Die Stichprobe bestand aus 34 konsekutiv ausgewählten HTX-Patienten im Alter von 5 Monaten bis 17 Jahren, die überwiegend im Abstand von 3 Monaten zur Wiedervorstellung in die Giessener Universitäts-Kinderklinik kamen.

Die Grundgesamtheit aller herztransplantierten Kinder zu Beginn dieser Studie am 15.10.97 betrug 45. Demzufolge lag der Anteil der untersuchten Patienten an der Grundgesamtheit ($n = 45$) bei 73,3 %.

Aus der Stichprobe wurden 2 Gruppen eingeteilt. Die 27 Patienten der Gruppe 1 waren zum Zeitpunkt des Eingriffs jünger als 1 Jahr, während alle 7 Patienten der Gruppe 2 die Operation nach dem ersten Lebensjahr erhalten hatten.

Die Kontrollgruppe bestand bis zum Studienende am 30.04.98 aus 7 Patienten und hatte eine, der Transplantation ähnlich große Herzoperation mit Herz-Lungen-Maschine erhalten, allerdings ohne nachfolgende Immunsuppression.

Sowohl die Untersuchungsgruppe, wie auch die Kontrollgruppe, wurden aus der Herzsprechstunde des Zentrums für Kinderheilkunde an der Justus-Liebig-Universität Giessen, Feulgenstraße 12, 35392 Giessen rekrutiert.

4.2 Ort und Zeit der Patientenuntersuchung

Die Untersuchungen wurden vom 15. Oktober 1997 bis zum 30. April 1998 einmal wöchentlich in den Räumen der Herzsprechstunde im Zentrum für Kinderheilkunde an der Justus-Liebig-Universität Giessen durchgeführt.

Jede Untersuchung beinhaltete neben der studienspezifischen Datenerhebung und Blutabnahme im Bedarfsfall auch eine umfassende dermatologische Betreuung der Kinder. Jedes Kind wurde von einem Facharzt für Dermatologie gesehen und bezüglich Hautveränderungen diagnostiziert.

4.3 Kontrollpatienten (Studiengruppe 3)

7 Patienten konnten als Vergleich zu den Gruppen 1 und 2 in die Studie miteinbezogen werden. Das Unterscheidungskriterium lag in der fehlenden Herztransplantation. Gleiche Bedingungen wie für die Teilnehmer der Gruppen 1 und 2 bestanden hinsichtlich des Einsatzes einer Herz-Lungen-Maschine während des Eingriffs.

4.4 Darstellung der Fragebögen

4.4.1 Anamnesebogen

Der Anamnesebogen wurde durchweg vom Untersucher ausgefüllt (siehe Anhang). Neben persönlichen Angaben über *Name*, *Alter*, *Geburtsdatum* und *Adresse* wurden im Protokoll die *kardiologische Diagnose* HLHS oder *andere Diagnosen* und der Zeitpunkt des Auftretens (prä- oder postoperatives Auftreten der Hautveränderungen) berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden die Kriterien *Asthma*, *Heuschnupfen*, *andere schwerwiegende chronische Erkrankungen* abgehandelt und es wurde nach anderen Maßnahmen zur Behandlung der Hautveränderungen sowie nach anderen *postoperativ aufgetretenen Komplikationen* bei den Kindern gefragt.

Die Anamnese setzte sich fort mit Fragen zur Erscheinungsfreiheit der eventuell vorhandenen Hauterscheinungen seit dem Manifestationsbeginn. Hierfür konnte ein Zeitraum in Tagen angegeben werden.

Die Mundschleimhaut der Kinder wurde zusätzlich eingehend untersucht, außerdem wurde die Frage nach dem Stillen gestellt.

Im weiteren Verlauf wurde nach Allergietestungen mit positiven Resultaten, *Allergiepass*, der *Häufigkeit von Erkältungskrankheiten*, *Impfungen*, speziellen Hautinfektionen wie *Verrucae*, *Molluscae*, *Herpes* und *Pyodermien* gefragt.

Des Weiteren wurde nach sonstigen Operationen neben der Herz-Operation gefragt.

In einem nächsten Frageblock wurde auf die Familienanamnese hinsichtlich Atopie bei den einzelnen Verwandten näher eingegangen, indem man nach *Asthma*, *allergischer Rhinitis*, *ND*, *anderen Unverträglichkeiten* bei Vater, Mutter,

Geschwistern, Großvater und Großmutter mütterlicher- bzw. väterlicherseits fragte. *Andere Hauterkrankungen* wie z.B. die Psoriasis oder andere chronische Erkrankungen in der Familie wurden zusätzlich abgefragt.

Erkennbare Einflussfaktoren auf die ND-ähnlichen HV wie *Klimawechsel, Waschmittel/ Weichspüler, Bekleidung, Ernährung* oder die *Jahreszeit* wurden mitberücksichtigt.

In einem Fragenabschnitt zur bisherigen Behandlung wurde nach differenten und indifferenten Lokalthérapeutika sowie nach alternativmedizinischen Thérapeutika gefragt.

Die internen Medikamente wie *Cortison, Cyclosporin A, Azathioprin, Antihistaminika, Aciclovir, Ganciclovir, Magnesium-Verla, Amphotericin B, Miconazol, Furosemid, Lanitop* und *andere Präparate* wurden aufgeführt.

Stationäre Aufenthalte oder Kuren wegen der Haut, die Häufigkeit der Hautpflege, Anwendung von Ölbädern und aktuelle *Diäten* wurden zusätzlich erfasst.

Unter der Fragenrubrik *Fakultativsymptome* wurden Minimalvarianten der ND erfragt, die bei den Kindern möglicherweise in Erscheinung getreten waren.

Bei ekzematösen Hautveränderungen mit den Kriterien *Erythem, Lichenifizierung, Pusteln* und *Exkoriationen* wurde die Größe des Hautbefalls in ein standardisiertes Körperschema - entwickelt in der Universitätshautklinik Marburg - eingetragen, um den Schweregrad der ND-ähnlichen HV zu ermitteln.

Der Schweregradscore entspricht weitgehend dem ebenfalls zur Erfassung des Schweregrades angewendeten **SCORAD (1993)**. Allerdings ist mit dem von uns eingesetzten Schweregradscore eine differenzierte Erfassung der Befallsausdehnung möglich. Die Erfassung und Auswertung ist dadurch jedoch aufwendiger.

Die Bewertung der Ekzemkriterien und die Bestimmung des Ausbreitungsgrads flossen in den Index mit ein.

4.4.2 Fragebogen zu Erlanger Atopiekriterien

Im Anschluss an den Anamnesebogen wurde ein Fragebogen zur Erkennung eines erhöhten ND-Risikos eingesetzt, der *Erlanger Atopiescore*. Darin sind die Kriterien *atopische Familien-* und *Eigenanamnese*, sowie *atopische Minimalformen* und *atopische Stigmata* berücksichtigt.

Die Beurteilung der aufsummierten Atopie-Punkte basiert auf einer Fall-Kontroll-Studie an insgesamt 1056 Probanden. Angegeben sind die dabei in den Atopie-Punktbereichen beobachteten Anteile an Patienten mit ND in Prozent (siehe auch Bogen im Anhang).

Der Bogen wurde von **Diepgen et al. (1996)** mit der Zielvorgabe entwickelt, einen objektiven Bewertungsmaßstab für die Diagnose atopischer Hautdiathesen zu erhalten.

4.4.3 Fragebogen zu Sozialdaten

Der Sozialdatenbogen wurde von **Stangier et al. (1996)** erstellt. Darin werden Angaben zu *Herkunft*, *Familienstand*, *Wohnsituation*, *Ausbildung* und *Beruf* der Eltern erfasst. Darüber hinaus wurde durch eine Nominalskala, die von 0 bis 10 reicht, anhand von drei Items nach der *Beeinträchtigung des Wohlbefindens* der Kinder durch die ND-ähnlichen HV gefragt.

Item 1 : Wie stark war in den letzten 2 Wochen nach Ihrem Eindruck der Juckreiz ?

Item 2 : Wie stark war in den letzten 2 Wochen nach Ihrem Eindruck das Kratzen ?

Item 3 : Wie stark fühlt Ihr Kind sich nach Ihrem Eindruck durch die Neurodermitis beeinträchtigt ?

4.4.4 Fragebogen für Eltern von neurodermitiskranken Kindern (FEN)

Der *Fragebogen für Eltern von neurodermitiskranken Kindern* (FEN) - entwickelt von der Arbeitsgruppe **Stangier et al. (1996)** - beschreibt, auf welche Weise Mütter und Väter die ND ihrer Kinder verarbeiten. Er umfasst 4 Skalen mit insgesamt 22 Items. Die in den Items formulierten Aussagen werden auf einer fünfstufigen Skala danach eingeschätzt, in welchem Ausmaß sie zutreffen (von 1 = überhaupt nicht zutreffend bis 5 = sehr stark zutreffend).

Die Skalen beziehen sich auf folgende Dimensionen:

FEN 1: ***Aggression bezüglich Kratzen*** (8 Items)

Diese Skala bezieht sich inhaltlich auf emotionale Reaktionen auf das Kratzen des Kindes, die durch Hilflosigkeit und Aggression aufgrund von Überforderung gekennzeichnet sind.

Erhöhte Werte lassen auf Aggression im Umgang mit dem Kratzen des Kindes schließen, die auf Hilflosigkeit zurückzuführen sind.

FEN 2: ***Protektives Verhalten*** (7 Items)

Diese Skala kennzeichnet eine vermehrte Zuwendung gegenüber dem Kind, das aufgrund der Krankheit als besonders schutzbedürftig wahrgenommen wird.

Erhöhte Werte sind im Sinne einer stark behütenden bis überbehütenden Haltung gegenüber dem Kind zu interpretieren.

FEN 3: ***Kontrolle von Kratzen*** (4 Items)

Diese Skala umfasst Feststellungen, die sich auf unterschiedliche Versuche, das Kratzen zu kontrollieren, beziehen.

Erhöhte Werte sprechen für vermehrte Aufmerksamkeit und Kontrollversuche, die sich auf das Kratzen beziehen.

FEN 4: ***Negative Behandlungserfahrungen*** (3 Items)

Diese Skala thematisiert die erfolglose Suche nach einer Behandlung („doctor-shopping“) und Hilflosigkeit aufgrund der fehlenden Einflussmöglichkeit auf die Krankheit.

Erhöhte Werte weisen auf eine demoralisierte Einstellung und negative Erwartungen bezüglich der Behandlung hin.

Über den FEN hinaus wurden noch sechs weitere Fragen gestellt, welche sich auf das Alter und Geschlecht eines Elternteiles sowie Beginn und Ausdehnung der Hautveränderungen auf einzelne Körperteile bezogen.

4.5 Blutgewinnung

Blut wurde mit Hilfe einer dünnen Kanüle im Rahmen von Routineblutabnahmen vorrangig am Handrücken durch die Abtropftechnik gewonnen.

Die Schmerzempfindung konnte zur Blutabnahme bei Kindern durch ein Lokalanästhetikum in Form einer Salbe (Emla[®]) herabgesetzt werden.

Das austretende Blut wurde sofort in beide Zentrifugenröhrchen gefüllt.

Es gelang nicht in allen Fällen, eine ausreichende Blutmenge für alle Laboruntersuchungen zu erhalten, da aufgrund des Alters einige Kinder unruhig waren und entsprechend die Blutgewinnung erschwert wurde.

4.5.1 Tests zur Probenbehandlung und Serumbereitsstellung

Zur ECP-Bestimmung wurden in dieser Studie gemäß einer Empfehlung der Firma Pharmacia ausschließlich Vacutainer SST-Röhrchen mit Gerinnungsaktivator und einem Trennungsgel verwendet.

Wegen zu erwartender, sehr geringer Blutmengen wurde zunächst ein Testdurchgang mit 7 erwachsenen Patienten gefahren, in dessen Verlauf ECP-Serum sowohl gemäß der Empfehlung, als auch im gekühlten Vacutainer und im gekühlten Serumröhrchen gewonnen wurde. Alle Ergebnisse zeigten niedrigere Werte im Assay für Sera, die aus den gekühlten Vacutainer stammten, sodass man sich für den Einsatz der Vacutainer entschied.

Pena et al. (1996) zeigten in ihrer Publikation, dass die Probengerinnung in einer Stunde bei 37° C 4- bis 20- fach höhere ECP-Spiegel ergibt als die Behandlung bei nur 0° C.

Die Temperatur der Proben scheint demnach einen großen Einfluss auf die Resultate auszuüben.

- Standardserumröhrchen (Kabe Labortechnik)
- Vacutainer[®] - SST[®] - Röhrchen, 2,5 ml (Becton Dickinson GmbH Heidelberg)

Um die Parameter IgE, IL-4 und IFN- γ messen zu können, wurden die Blutproben im Standardserumröhrchen abgenommen und unmittelbar im Anschluss daran in einem Thermoisoliationsbehälter auf Crash-Eis gelagert.

Nach dem Transport erfolgte die Zentrifugierung bei einer Temperatur von 4° Celsius mit 4000 Umdrehungen/ Minute für 10 Minuten.

Das überstehende Serum wurde in entsprechend gekennzeichnete Eppendorfröhrchen überführt. Bis zur endgültigen Serumparameterbestimmung waren die Proben bei -20° C einzufrieren.

Um das ECP bestimmen zu können, zog man den Deckel des Glases ab.

Die weitere Handhabung des Probenröhrchens bestand in 5-maligen Schwenken, gefolgt von einer 60-minütigen Standzeit, während derer das Blut gerinnen konnte.

Danach setzte man auch diese Röhrchen auf Crash-Eis, um sie transportieren zu können.

Bei Zimmertemperatur im Labor der Hautklinik wurden die Proben 10 Minuten mit 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert.

Die Lagerung erfolgte im Gefrierschrank bei -20° Celsius bis zum Termin der Serumbestimmung.

4.6 Laborparameter

Der Gesamt-IgE-Spiegel und das ECP wurden im Labor der Hautklinik in Giessen bestimmt.

IL-4 und IFN - γ wurden im Liquorlabor des Zentrums für Neurologie gemessen.

4.6.1 Immunglobulin E (IgE)

Die Bestimmungen für das Gesamt-IgE im Serum der 35 Patienten wurde mit Hilfe des Cap Systems für zirkulierendes IgE im menschlichen Blut durchgeführt. Hersteller des in-vitro-Testsystems mit einem Messbereich von 2-2000 kU/ l ist die Firma Pharmacia aus Uppsala, Schweden.

Der Fluoreszenzimmunoassay (FEIA) stellt das Bestimmungsprinzip dar, auf dessen Grundlage es zu einer Kopplung des hinzugefügten Patienten-IgE an einen vorfixierten monoklonalen IgE-Antikörper kommt, der sich auf einem Träger aus Zellulose am Grund der Kunststoffeinsätze, den Caps befindet.

Die 35 Proben zuzüglich einer IgE-Standardreihe mit Konzentrationen von 2; 10; 50; 200; 1000 und 2000 kU/ l wurden zunächst in Doppelbestimmungen zu jeweils 50 μ l in die Mikrotiterplatte einpipettiert. Nach Einbringen der Caps und 30 Minuten Inkubation erfolgte ein Waschdurchgang.

Dem Antikörper-Antigen-Komplex wurde ein weiterer, mit einem Enzym zur Reaktion mit Fluoreszenzsubstrat verbundener IgE-Antikörper zur 2. Inkubation für 150 Minuten, hinzugebracht.

Dem erneuten Waschvorgang folgte die 3. Inkubation der Caps mit dem Fluoreszenzsubstrat, die nach 10 Minuten durch eine Unterbrecherlösung gestoppt wurde.

Die durch die Caps gesickerte Unterbrecher-Lösung war das Endprodukt des Tests, an dessen Ende die Messung der Fluoreszenz im Eluat als Ergebnis der Reaktion von antikörpergebundenem Enzym mit Fluoreszenzsubstrat stand.

Die im FluoroCount gemessene Fluoreszenz ist der IgE-Konzentration in der Probe direkt proportional. Dabei wurde aus beiden Einzelergebnissen der Mittelwert erstellt.

Tabelle 8: Normalwerte für Gesamt-IgE im Serum (Seelig et al. 1991)

<i>Alter</i>	<i>Serumspiegel</i>
<i>Neugeborene</i>	bis 2 U/ml
<i>4 – 11 Monate</i>	bis 74 U/ml
<i>1 Jahr</i>	bis 150 U/ml
<i>2 Jahre</i>	bis 126 U/ml
<i>3 Jahre</i>	bis 135 U/ml
<i>4 Jahre</i>	bis 219 U/ml
<i>5 – 7 Jahre</i>	bis 158 U/ml
<i>7 – 10 Jahre</i>	bis 524 U/ml
<i>10 – 15 Jahre</i>	bis 437 U/ml
<i>15 – 19 Jahre</i>	bis 269 U/ml
<i>Erwachsene</i>	bis 150 U/ml

4.6.2 Eosinophile Granulozyten

Die Anzahl der eosinophilen Granulozyten wurde im Labor der Kinderklinik anhand von gefärbten Ausstrichpräparaten unter dem Mikroskop bestimmt (Färbung nach Pappenheim).

Die altersabhängigen Grenzwerte für die Eosinophilen im Blut verteilen sich mit 0,1 – 0,8 Giga/l auf die Altersklasse 4 Monate – 2 Jahre, mit 0,02 – 0,7 Giga/l auf die Gruppe der 2 – 5-Jährigen und mit 0,02 – 0,6 auf die Altersklasse 5 – 12 Jahre. Der Grenzwert von 0,5 Giga/l bezieht sich auf alle Personen, die älter als 12 Jahre sind.

Tabelle 9: Grenzwerte der eosinophilen Granulozyten am Giessener Universitätsklinikum

Altersklasse	Wert	Einheit
4 Monate – 2 Jahre	0,1 – 0,8	Giga/l
2 – 5 Jahre	0,02 – 0,7	Giga/l
5 – 12 Jahre	0,02 – 0,6	Giga/l
> 12 Jahre	0,02 – 0,5	Giga/l

4.6.3 ECP

Die Bestimmung des ECP ist im Hinblick auf den Hersteller und die Messmethode dem IgE-FEIA gleichzusetzen. Für diesen Test waren 33 Patientenproben inklusive eines Kontrollansatzes mit einem Konzentrationsbereich von 15-24 µg/ l ECP in Doppelbestimmungen verfügbar.

Auf Zelluloseträgern befinden sich monoklonale ECP-Antikörper zur Komplexbildung mit hinzugegebenen Patienten-ECP. Eine Standardreihe à 50 µl mit Konzentrationen von 2; 5; 15; 100 und 200 µg/ l zur rechnergestützten Erstellung der Standardkurve diente als Grundlage für die Festlegung aller Probenkonzentrationen.

3 Inkubationen als Zwischenschritte wurden im Wechsel mit Vorwäsche, Probenwäsche und Konjugatwäsche wie im oberen Verfahren durchgeführt.

Zuletzt war nach der Elutions-Prozedur mit der Unterbrecherlösung die Fluoreszenz im Eluat zu messen.

4.6.4 IL-4

Die Methode der Serumdoppelbestimmungen von 34 Patientenproben war der ultrasensitive CytoscreenTM Enzyme Linked- Immuno-Sorbent Assay (ELISA) der Firma BioSource International aus Camarillo, USA.

Hierbei wurden wie in den oben aufgeführten Beschreibungen Plastikplatten mit 96 Mikrotiter eingesetzt, auf deren Böden ein IL-4 spezifischer Antikörper gebunden war.

Weiteres Zubehör bestand aus folgenden Komponenten (IL-4-/ IFN -γ-Kit):

- Photometer zur Bestimmung der IL-4-Konzentration
- deionisiertes Wasser zur Verdünnung der Proben und der Waschlösung
- automatische Plattenwaschmaschine
- IL-4-Standard-Trockensubstanz
- Standardverdünner
- Stopplösung zur Unterbrechung der Farbreaktion
- stabilisiertes Chromogen
- biotinylierter IL-4-Antikörper (Biotinkonjugat)
- Streptavidin-Peroxidase
- Waschpufferlösung
- Plattenabdeckfolien

Die Standardreihe mit Konzentrationen von 0; 0,39; 0,78; 1,56; 3,12; 6,25; 12,5 und 25 pg/ml musste zunächst aus der wasserfreien IL-4-Substanz hergestellt werden. Dann konnten die Standards und alle Proben in die entsprechenden Vertiefungen à 100 µl einpipettiert werden.

Während der ersten Inkubation bildet das IL-4-Antigen des Patientenserums einen Komplex mit dem fixierten Antikörper.

Nach dem Waschdurchgang wird ein mit Biotin verbundener, zweiter Antikörper darübergegeben, welcher sich mit dem schon komplexierten IL-4-Antigen im Verlauf einer zweiten Inkubation verbindet.

Nach dem Auswaschen des überstehenden zweiten Antikörpers wird Streptavidin-Peroxidase als vierte Bindungskomponente zur Inkubation hinzugegeben.

Bevor das Chromogen als Substratlösung mit Streptavidin eine Farbreaktion auslösen kann, wird ungebundenes Enzym ausgewaschen, wobei die Farbintensität des entstandenen Produktes sich direkt proportional verhält zur IL-4-Konzentration der Sera. Das Messprinzip zur Bestimmung der Farbintensität ist die Extinktion des Lichtes bei einer Wellenlänge von 450 nm.

4.6.5 IFN - γ

Die Methode der Serumdoppelbestimmungen von 33 Patienten war der CytoscreenTM ELISA der bereits oben genannten Firma aus Kalifornien, USA.

Das Testprinzip funktioniert weitgehend nach dem gleichen Schema wie die IL-4-Messung, mit Ausnahme der einzubringenden Proben-/Reagenzienmengen und einigen Abweichungen im zeitlichen Verlauf.

4.6.6 Hautbiopsien

Aufgrund der bereits bestehenden Belastung durch die Herzoperation wurde auf zusätzliche medizinisch nicht zwingend notwendige, potentiell traumatisierende Maßnahmen, wie Hautbiopsien verzichtet.

Bei späteren, eventuell notwendigen Eingriffen, wie z.B. einer Tonsillektomie, die in Vollnarkose durchgeführt werden, ist geplant, in Einzelfällen zum Ausschluss einer chronischen GvHD-Reaktion an der Haut eine Probeexzision zur histopathologischen Untersuchung durchzuführen.

Zhou et al. (2000) gingen der Frage nach, inwiefern die Diagnose und das therapeutische Vorgehen bei akuter GvHD von zusätzlich angefertigten Hautproben abhängen.

Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Entscheidung, die Therapie einer möglichen GvHD zu beginnen, in erster Linie auf klinischen Resultaten basierte, weil Biopsiebefunde nur in geringem Umfang mit dem klinischen Schweregrad des Hautausschlags korrelierten.

Deshalb wurden Hautbiopsien der Patienten ein nur geringer Wert im therapeutischen Entscheidungsprozess eingeräumt (**Zhou et al. 2000, Farmer 2000**), zumal die HV bei unseren Patienten lediglich Grad 1 einer GvHD entsprächen (vgl. Tabelle 7a, S. 53)

5. Ergebnisse

5.1 Auswertung der Ergebnisse

In Bezug auf Hauterscheinungen wurde die Grundgesamtheit ($n = 41$ Kinder) in 3 Gruppen nach den Kriterien *Auftreten der ND-ähnlichen HV* ($n = 11$), *andere Hautveränderungen ohne ND-ähnliche HV* ($n = 14$) und *keine Hautveränderungen und keine ND-ähnlichen HV* ($n = 16$) eingeteilt.

Eine andere Gruppeneinteilung ergab sich nach Differenzierung in *HTX im ersten Lebensjahr*, *HTX nach dem ersten Lebensjahr* und *vergleichbarer kardiochirurgischer Eingriff* (siehe Tab. 1, S. 6).

Die Werte der 6 Gruppen aus einer Grundgesamtheit wurden in den Chi-Quadrat-Test eingesetzt und es zeigte sich eine deutliche Signifikanz des Auftretens ND-ähnlicher HV bei im ersten Lebensjahr herztransplantierten Kindern im Vergleich zu den Gruppen 2 und 3 ($p \leq 0,01$).

Während bei 11 Patienten mit ND-ähnlichen HV der Transplantationszeitpunkt unter einem Jahr post partum lag, gab es keinen Patienten mit ND-ähnlichen HV aus der Gruppe, in der die Transplantation erst nach dem 1. Lebensjahr vorgenommen wurde und schließlich wurden auch keine Kinder mit ND-ähnlichen HV aus der Kontrollgruppe beobachtet.

Das Auftreten der ND-ähnlichen HV bei Kindern mit HTX und Immunsuppression korreliert dennoch signifikant mit dem Operationszeitpunkt im ersten Lebensjahr.

Dagegen ist kein entsprechender Zusammenhang zwischen Patienten mit großem Herzeingriff (ohne HTX und Immunsuppression) und dem Auftreten ND-ähnlicher HV festzustellen.

Die aktuell zum Untersuchungszeitpunkt vorhandenen ND-Symptome waren bei den 11 Patienten der Gruppe 1 stets nach der Herztransplantation entstanden. Der durchschnittliche Abstand erster ND-Symptome vom Transplantationszeitpunkt betrug 28 Wochen.

Tabelle 10: Zeitlicher Abstand zwischen Herztransplantation und dem Auftreten ND-ähnlicher Hautveränderungen bei den 11 Kindern der Gruppe 1

Patient Nummer	Zeitlicher Abstand nach HTX in Wochen
9	22
11	13
12	10
14	10
22	30
24	26
28	52
29	52
31	10
33	5
34	78

Tabelle 11: Verteilung der Hauterkrankungen in den Studiengruppen 1-3

Hautgruppe	1: ND	2: andere HV	3: Ø HV	Total
Gruppe 1	11	10	6	27
HTX < 1 Jahr	<i>7,2</i>	<i>9,2</i>	<i>10,5</i>	65,9 %
Gruppe 2	0	3	4	7
HTX > 1 Jahr	<i>1,9</i>	<i>2,4</i>	<i>2,7</i>	17,1 %
Gruppe 3	0	1	6	7
Ø HTX	<i>1,9</i>	<i>2,4</i>	<i>2,7</i>	17,1 %
Total	11	14	16	41
	26,8 %	34,1 %	39 %	100 %

Anmerkung zu Tabelle 11:

Die kursiv abgebildeten Zahlen repräsentieren den erwarteten Wert der entsprechenden Kategorie.

Tabelle 12: Chi-Quadrat-Test zur Verteilung der Hauterkrankungen in Studiengruppe 1-3

Chi-Quadrat-Test	Wert	DF	Signifikanz
Pearson	13,19	4	0,01

Tabelle 13: Sämtliche Patienten (IgE-Werte, CyA, ND-ähnliche HV ja/nein)

IgE-Norm: 0= in der Altersnorm; 1= über der Altersnorm

ND-ähnliche HV: 1= ja; 2 = nein

Gruppe	Pat Nr.	Alter (Mo)	IgE (U/l)	IgE-Norm	CyA-Tagesdosis (mg/kg/d)	CyA-Spiegel (ng/ml)	CyA-Norm	ND-ähnliche HV
1	1	47	10,8	0	5,6	126	0	2
1	2	18	55,7	0	6,4	105	0	2
1	5	99	5,17	0	4,2	110	0	2
1	7	12			10,3	122	0	2
1	8	44	66,7	0	6,8	129	0	2
1	9	12			6	113	0	1
1	10	30	105	0	6,9	150	0	2
1	11	112	143	1	4,4	132	0	1
1	12	23	23,3	0	6,8	96	0	1
1	13	5	2,24	0	4,5	155	0	2
1	14	32	14	0	7,1	127	0	1
1	15	33	264	1	8,7	108	0	2
1	16	32	2	0	7,3	98	0	2
1	17	22	41,4	0	8,7	137	0	2
1	18	39	6,8	0	6	120	0	2
1	20	35			6,3	115	0	2
1	22	39	3,25	0	4	75	0	1
1	24	51	64	1	7,6	144	0	1
1	25	61	2	0	4,6	143	0	2
1	26	16	2,36	0	9,3	169	1	2
1	27	20	29,6	0	12,4	91	0	2
1	28	64	19,3	0	5,2	84	0	1
1	29	23	153	1	7,8	64	0	1
1	30	23	14,7	0	8,3	252	1	2
1	31	89	12	0	8,7	128	0	1
1	33	30	52,6	0	9,3	166	1	1
1	34	30	169	1	5,5	87	0	1
2	3	29	15,8	0	18,9	168	1	2
2	4	134			6,5	110		
2	6	181	14,9	0				2
2	19	204	90,9	0	3,4	169	1	2
2	21	83	9,76	0	12,4	189	1	2
2	23	166	40,1	0	3,7	75	0	2
2	32	54	52	0	11,1	199	1	2
3	36	54	30,9	0				2
3	37	12	12,4	0				2
3	38	5						2
3	39	19						2
3	40	38	6,33	0				2
3	41	13	10,7	0				2
3	42	19						2

5.1.1 Fragebögen Gruppe 1

Das Alter der Patienten aus Gruppe 1 betrug im Durchschnitt 3,2 Jahre (38,6 Monate).

18 Patienten hatten die kardiologische Diagnose eines hypoplastischen Linksherzsyndroms, während bei 9 Patienten von dermatologischer Seite aus keine detailliertere Differenzierung bezüglich ihrer anderen kardiologischen Diagnosen vorgenommen wurde.

Die Fragebögen für Eltern von Kindern mit ND und die Sozialdatenbögen wurden jeweils von den Müttern oder von den Vätern ausgefüllt.

5.1.2 Sozialdatenbögen Gruppe 1

Auf die Frage nach dem **Herkunftsland** antworteten 18 Väter (66,7 %), dass sie aus den alten Bundesländern kämen, jeweils 2 Väter (7,4 %) gaben die neuen Bundesländer oder *Europa (einschließlich Türkei)* an. Ein Vater gab die Kategorie *Nicht-Europäisch (Asien, Afrika, Australien und Ozeanien, Amerika)* als Herkunftsland an und 2 weitere Väter machten hierzu keine Angaben. 2 weitere Angaben fehlten zu dieser Frage.

17 Mütter (63 %) antworteten auf die Frage nach dem Herkunftsland, dass sie aus den alten Bundesländern kämen, 4 Mütter (18,5 %) gaben *Europa (einschließlich Türkei)* an.

2 Mütter kamen aus den neuen Bundesländern (7,4 %) und eine Mutter war nicht-europäischer Herkunft. 2 Angaben fehlten zu dieser Frage.

8 Väter (29,6 %) der Patienten aus Studiengruppe 1 hatten als eigenen höchsten **Berufsabschluss** die *Fachhochschule* bzw. *Universität* angegeben. Weitere 6 Väter gaben jeweils einen *Meister* oder eine *Lehre* als Berufsabschluss an. 1 Vater gab an, keinen Abschluss zu haben und 4 Väter machten keine Angaben.

Die Ergebnisse zum höchsten Berufsabschluss der Mütter verteilten sich wie folgt:

11 Mütter hatten eine *Lehre* absolviert, 5 Mütter hatten einen Fachhochschul-/Universitätsabschluss, 3 Mütter trugen sich unter *sonstiger Abschluss* ein, 2 Mütter hatten einen Meister-/Fachschulabschluss, 3 Mütter machten keine Angaben und die Angaben von 2 weiteren Müttern fehlten zu diesem Punkt.

Als **jetzige/letzte Berufstätigkeit** gaben jeweils 18,5 % der Väter (n = 5) entweder *Facharbeiter* oder *einfacher mittlerer Angestellter* bzw. *Beamter* an. Weitere Ergebnisse verteilten sich wie folgt:

Höherer Angestellter, Beamter 14,8 % (4 Väter), *Selbständiger* 11,1 % (3 Väter), *ohne Beruf* 3,7 % (1 Vater). Unter *Sonstiges* trug sich ein weiterer Vater ein, 11,1 % machten keine Angaben und in 2 Fällen fehlten die Angaben bezüglich der Frage.

Bei den Müttern waren die Häufigkeiten folgendermaßen verteilt: *Hausfrau* 44,4 % (12 Mütter), *einfache mittlere Angestellte, Beamtin* 18,5 % (5 Mütter), jeweils 7,5 % (2 Mütter) *Facharbeiterin, höhere Angestellte* bzw. *Beamtin* oder *Selbständige*. In einem Fall war die Mutter *Auszubildende* bzw. *Umschülerin*. In 2 Fällen fehlten die Angaben.

Bezüglich der Kategorie **Familienstand** gab es bei den Vätern folgende Ergebnisse: 77,8 % (n = 21) waren *verheiratet*, während 1 Vater *ledig* war. In 3 Fällen (11,1 %) wurden hierzu keine Angaben gemacht bzw. 2 Angaben (7,4 %) fehlten.

85,2 % der Mütter (n = 23) waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung *verheiratet* und 7,4 % waren *ledig* (n = 2). 2 Angaben (7,4 %) fehlten.

Auf die Frage nach der **Wohnsituation** bzw. **Mitbewohneranzahl im eigenen Haushalt** gaben 22,2 % der Väter (n = 6) 4 Mitbewohner an, 18,5 % (5 Väter) gaben 3 Mitbewohner an, jeweils 11,1 % der Väter (n = 3) lebten mit 5 oder 3 Personen im eigenen Haushalt, 1 Vater gab 1 weitere Person als Mitbewohner an und in 8 Fällen fehlten hierzu die Angaben.

Bei den Müttern verteilten sich die Ergebnisse ähnlich wie bei den Vätern mit der Ausnahme, dass 14,8 % (4 Mütter) der Mütter 2 weitere Mitbewohner im selben Haushalt nannten, und dass in 7 Fällen die Angaben fehlten.

16 Väter (59,3 %) wohnten zum Erhebungszeitpunkt mit der Partnerin und den eigenen Kindern zusammen, 2 Väter wohnten nur mit den eigenen Kindern in einem Haushalt, jeweils 1 Vater wohnte allein oder mit der Partnerin, den eigenen Kindern und mit sonstigen Verwandten im selben Haushalt und in 4 Fällen wurden keine Aussagen gemacht. Die Angaben von 2 Vätern fehlten schließlich.

Der größte Anteil der befragten Mütter (55,6 %) wohnte zum Erhebungszeitraum ebenfalls mit dem Partner und den eigenen Kindern im selben Haushalt zusammen. Bis auf die Angaben von 3 Müttern (11,1 %) über das Wohnen ausschließlich mit

den eigenen Kindern und 2 nicht gemachter Angaben entsprechen sich die Resultate weitgehend.

5.1.3 Fragebögen Gruppe 2

Das Alter der 7 Herztransplantationspatienten aus der Studiengruppe 2 betrug durchschnittlich 121, 6 Monate (10,13 Jahre).

In dieser Gruppe war das hypoplastische Linksherzsyndrom einmal als kardiologische Diagnose angegeben, und sechsmal bestanden andere Diagnosen.

In dieser Studiengruppe kamen ND-ähnliche HV nicht vor.

Auf die Frage nach dem ersten Auftreten der Hauterscheinungen äußerten die Eltern in 2 Fällen, dass die Veränderungen bei Ihren Kindern erst nach der Transplantation bemerkt wurden, während in einem Fall Hauterscheinungen bereits vor dem Eingriff bestanden hätten.

Erwartungsgemäß machten die Eltern in den 4 übrigen Fällen dazu keine Angaben, weil die Kinder keine dermatologischen Veränderungen zeigten.

Eine positive Familienanamnese im Hinblick auf Erkrankungen des atopischen Formenkreises wurde in 28,6 % der Fälle (n = 2) angegeben, während die Familienanamnese bei den übrigen 5 Patienten negativ war.

5.1.4 Sozialdatenbögen Gruppe 2

Über ihr **Herkunftsland** machten 2 Väter keine Angaben, 5 Väter gaben als Herkunftsland die alten Bundesländer an.

Bei den Müttern war die Verteilung identisch mit denen der Väter im Hinblick auf das Herkunftsland.

Als **höchsten Berufsabschluss** gaben jeweils 2 Väter Meister- bzw. Fachschulabschluss oder Fachhochschul- bzw. Universitätsabschluss an.

Ein Vater nannte die *Lehre* als Berufsabschluss und in 2 Fällen wurden keine Angaben gemacht.

4 Mütter nannten die *Lehre* als höchsten Abschluss, 1 Mutter gab den Meister-/ Fachschulabschluss an und in 2 Fällen wurden keine Abschlüsse genannt.

Einer **beruflichen Tätigkeit** als einfacher mittlerer Angestellter/ Beamter oder höherer Angestellter/Beamter ging zuletzt jeweils ein Vater nach, 2 Väter nannten als letzte berufliche Tätigkeit eine Arbeit als *Selbständiger*. 3 Väter ließen diese Frage ausfallen.

Jeweils 1 Mutter gab *Arbeiterin, einfache mittlere Angestellte, Beamtin* oder *Sonstiges* als letzte Berufstätigkeit an, während 2 Mütter als *Hausfrau* beschäftigt waren. Jeweils 1 Angabe wurde nicht gemacht oder fehlte.

Zum **Familienstand** äußerten 5 Väter, dass sie *verheiratet* seien, während 2 Väter keine Angaben dazu machten.

5 Mütter gaben *verheiratet* als Familienstand an, 1 Mutter lebte getrennt und in einem Fall wurden keine Angaben gemacht.

Jeweils ein Vater gab als **Kinderzahl** 1 oder 3 Kinder an, 3 Väter nannten 2 Kinder und in 2 Fällen fehlten die Angaben.

Bei den Müttern wurde als Kinderanzahl jeweils in einem Fall 1 Kind oder 3 Kinder angegeben und 4 Mütter gaben als Kinderzahl 2 an. Eine Angabe fehlte.

Auf die Frage nach der **Wohnsituation** bzw. der Anzahl der im selben Haushalt lebenden Personen gaben 2 Väter an, dass sie mit 3 weiteren Personen zusammenlebten, 3 Väter gaben 4 Mitbewohner an und in 2 Fällen fehlten die Angaben.

Bei den Müttern waren die Ergebnisse folgendermaßen verteilt: 1 Mutter gab 2 Personen an, 2 Mütter gaben 3 Personen an und 3 Mütter gaben an, dass sie mit 4 weiteren Personen in einem Haushalt lebten. Nur in einem Fall fehlte die Aussage.

Auf die Frage, mit welchen Personen die Eltern zusammenlebten gaben 4 Väter an, dass sie mit dem Partner und den eigenen Kindern zusammenlebten, 2 Väter machten hierzu keine Angaben und eine Antwort fehlte.

Es gaben 4 Mütter ihren Partner und ihre eigenen Kinder als Mitbewohner im selben Haushalt an, 1 Mutter nannte ihre eigenen Kinder als Mitbewohner und 1 weitere Mutter machte hierzu keine Aussagen. Das Ergebnis einer Befragung fehlte.

5.1.5 Fragebögen Gruppe 3

Das Durchschnittsalter der Patienten aus Gruppe 3 betrug 22,9 Monate (1,9 Jahre).

Bis auf einen Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom hatten die übrigen Patienten andere kardiologische Diagnosen. Diese Gruppe bestand aus nicht herztransplantierten Kindern.

Die Frage, ob Hauterscheinungen erst nach dem kardiologischen Eingriff erstmalig zu sehen waren, wurde in einem Fall positiv beantwortet. In den anderen 6 Fällen wurden keine Angaben gemacht, da die Kinder erscheinungsfrei waren.

Eine positive Familienanamnese hinsichtlich einer atopischen Diathese wurde in 2 Fällen herausdifferenziert.

5.1.6 Sozialdatenbögen Gruppe 3

Die 7 Väter der Gruppe 3 wurden nach ihrem **Herkunftsland** befragt. Danach nannten 2 Väter die alten Bundesländer und 1 Vater *Europa (einschließlich Türkei)*. 4 Väter machten hierzu keine Angaben.

Nach ihrem Herkunftsland gefragt, gaben 2 Mütter die alten Bundesländer an, während 5 Mütter die Frage offen ließen.

Auf die Frage nach dem **Berufsabschluß** gab jeweils 1 Vater die *Lehre*, den Meister-/Fachschulabschluss oder die *Fachhochschule/Universität* an. 4 Väter machten keine Angaben.

Bei den Müttern verteilte sich der Berufsabschluss in einem Fall jeweils auf eine *Lehre* oder es war ein Meister-/Fachschulabschluss vorhanden. In 5 Fällen blieb diese Frage jedoch unbeantwortet.

Als **jetzige/letzte Berufstätigkeit** gab jeweils 1 Vater eine Tätigkeit als *Facharbeiter, höherer Angestellter, Beamter* oder *Sonstiges* an, 4 Väter äußerten sich dazu nicht.

2 von 7 Müttern gaben als letzte Berufstätigkeit *einfache mittlere Angestellte, Beamtin* an, während die übrigen Befragten keine Antwortmöglichkeiten ankreuzten.

Der **Familienstand** wurde nur von 2 Vätern als *verheiratet*, von 1 Vater als *ledig* angegeben. Die anderen 4 Väter machten hierzu keine Angaben.

Unter den Müttern gab 1 Person *ledig* und 1 Person als Familienstand *geschieden* an. 5 Mütter machten hier keine Angaben.

Nach ihrer Kinderzahl gefragt, gaben 2 Väter jeweils 2 Kinder an, die Angaben der übrigen 5 Väter fehlten.

2 Mütter nannten als Zahl jeweils 2 Kinder, 1 Mutter gab 4 Kinder an und die Resultate von 4 weiteren Müttern fehlten.

Die Väter der Kontrollpatienten wurden nach der Anzahl der mit ihnen in einem Haushalt lebenden Personen befragt, wobei 2 Väter 4 Personen angaben. 5 Antworten fehlten vollständig.

Hinsichtlich der Mütter gaben 2 als Anzahl 4 Personen an, 1 Mutter notierte 6 Personen und 4 Angaben wiederum fehlten.

Auf die Frage, welche Mitbewohner mit ihnen im selben Haushalt leben würden, gaben 3 Väter ihre Partnerin und die eigenen Kinder an während 4 Väter dazu keine Aussagen machten.

Die Ergebnisse bei den Müttern waren mit denen der Väter identisch.

5.1.7 Laborparameter

Tabelle 14: Korrelationskoeffizienten

	Gingiva- hyperplasie	Hypertri- chose	CyA- Tagesdosis	CyA- Spiegel	Azathioprin- Tagesdosis
Gingiva- hyperplasie	1,0000 (40) p = ,	, 2308 (40) p = 0, 076	, 0610 (32) p = 0,370	- , 0047 (32) p = 0,490	, 0105 (28) p = 0,479
Hypertri- chose		1,0000 (41) p = ,	- , 0646 (33) p = 0,361	- , 1509 (33) p = 0,201	, 0115 (29) p = 0,476
CyA- Tagesdosis			1,0000 (33) p = ,	, 3654 (33) p = 0, 018	, 0574 (28) p = 0,386
CyA- Spiegel				1,0000 (33) p = ,	- , 0998 (28) p = 0,307
Azathioprin- Tagesdosis					1,0000 (29) p = ,

Beim Vergleich der Studiengruppen 2 und 3 mit Immunsuppression wurde eine mögliche Korrelation der Merkmale Gingivahyperplasie, Hypertrichose, CyA-Tagesdosis, CyA-Spiegel im Serum der Patienten und Azathioprin-Tagesdosis gesucht. Dabei zeigten sich positiv signifikante Korrelationen vom CyA-Spiegel im Serum der Patienten (siehe auch Tabelle 13, CyA-Spiegel) mit ihrer regulär einzunehmenden Tagesdosis desselben Präparats. Zusätzlich korrelierten die Merkmale Hypertrichose und Gingivahyperplasie nachvollziehbar, da beides Nebenwirkungen einer CyA-Therapie darstellen (vgl. S. 43).

5.1.7.1 Immunglobulin E

IgE-Werte konnten im Serum von insgesamt 34 Patienten aus allen drei Untersuchungsgruppen bestimmt werden. Dabei zeigten sich bei der Gruppe mit *Herztransplantation im ersten Lebensjahr* in 19 von 24 Fällen normwertige Ergebnisse, während bei den übrigen 5 Patienten die obere Toleranzgrenze überschritten wurde.

Die 6 erfassten Fälle der Gruppe 2 mit *Herztransplantation nach vollendetem ersten Lebensjahr* zeigten regelmäßig Werte im Normalbereich.

Bei den registrierten 4 Individuen aus Gruppe 3 *großer Eingriff am offenen Herzen ohne Transplantation* ließen sich ebenfalls IgE-Normwerte konstatieren.

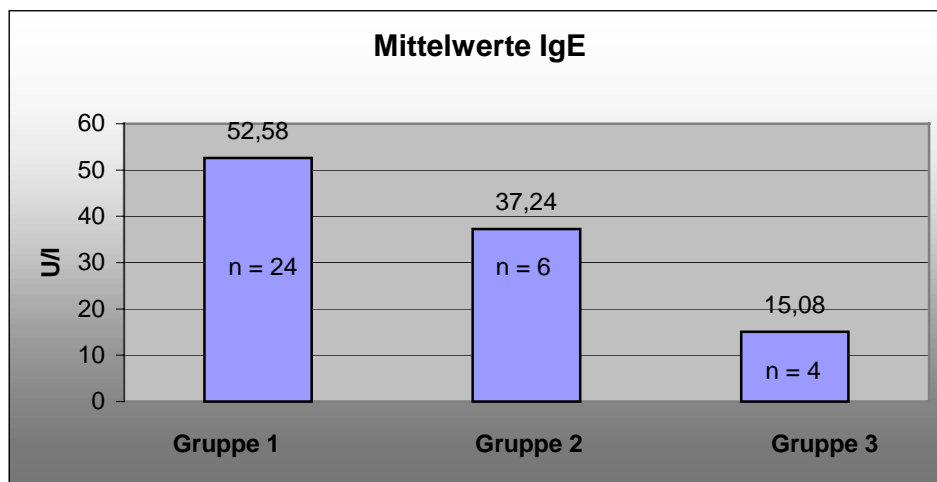


Abbildung 10: IgE-Mittelwerte der Studiengruppen 1-3

Die Ergebnisse der Varianzanalyse von IgE-Werten aller drei Gruppen, welche mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS erstellt wurden, zeigten keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,48$), da eine große Streuung der IgE-Werte in allen untersuchten Gruppen gegeben war.

Tabelle 15: Mittelwerte IgE der Gruppen 1 – 3

Gruppe	Probenanzahl IgE	Mittelwert U/l	Standardabweichung
1	24	52,58	67,72
2	6	37,24	31,05
3	4	15,08	10,85

Tabelle 16: Chi-Quadrat-Test IgE-Norm der Gruppen 1 - 3

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Gesamt-IgE normal	19 20,5	6 5,1	4 3,4
Gesamt-IgE erhöht	5 3,5	0 ,9	0 ,6

Die IgE-Mittelwerte der Hautgruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander, weil das Signifikanzniveau von 5 % mit $p = 0,25$ nicht eingehalten wurde.

Im Einzelnen wiesen die Hautgruppen 1, 2 und 3 Mittelwerte von 65,36 U/l, 23,87 U/l und 50,48 U/l auf.

Tabelle 17: Mittelwerte IgE der Hautgruppen 1 – 3

Hautgruppe	Probenanzahl IgE	Mittelwert U/l	Standardabweichung
1	10	65,36	64,85
2	12	23,87	22,88
3	12	50,48	75,39

5.1.7.2 Eosinophile Granulozyten

Der Normbereich der Eosinophilen für Erwachsene und Kinder im peripheren Blut liegt bei 0,08 – 0,36 Giga/l (10 hoch 9)(**Herold Innere Medizin 2000**) bzw. bei 0,4 Giga/l (**Borres et al. 1995**) (siehe auch 4.6.2, **Normwerte der Kinderklinik**).

In dieser Studie wurden in Gruppe 1 bei 21 Patienten Eosinophilenzahlen im peripheren Blut von 0,05 bis 1,91 Giga /l gemessen. Der Mittelwert lag hier bei 0,4 Giga/l.

In Gruppe 2 lagen Werte in einem Bereich von 0,05 bis 0,5 Giga /l vor, welche einen Mittelwert von 0,25 Giga/ l aufwiesen. 6 Proben gelangten zur Bestimmung.

In Gruppe 3 konnte nur 1 Probe routinemäßig auf Eosinophile hin untersucht werden, deren Wert 0,44 Giga/l betrug.

Tabelle 18: Mittelwerte Eosinophile der Gruppen 1 – 3

Gruppe	Probenanzahl Eos	Mittelwert Giga/l	Standardabweichung
1	21	0,41	0,42
2	6	0,25	0,16
3	1	0,44	----

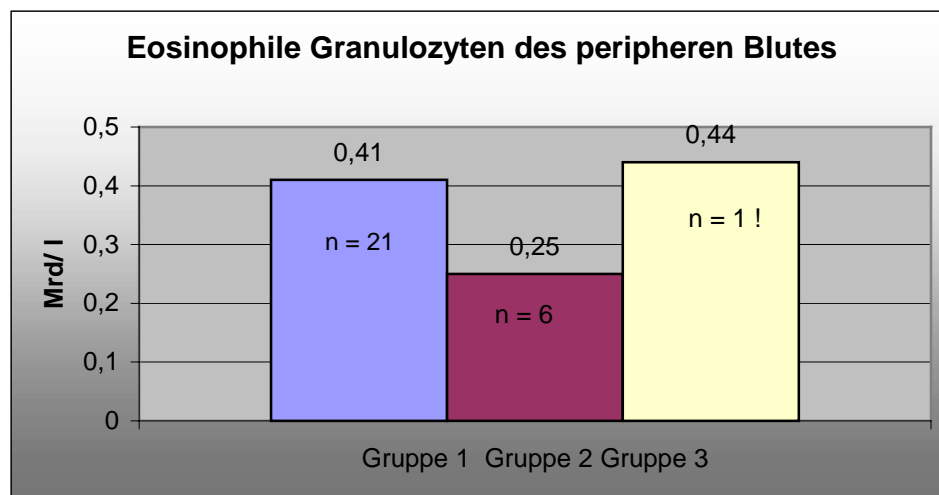


Abbildung 11

Der Mittelwert der Eosinophilen lag in Hautgruppe 1 bei 0,55 Giga/l, während in Hautgruppe 2 und 3 Werte von 0,3 Giga/l und 0,28 Giga/l erreicht wurden. Die

Mittelwerte waren nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,22$), da das Signifikanzniveau von 5 % nicht eingehalten wurde.

Tabelle 19: Mittelwerte Eosinophile der Hautgruppen 1 – 3

Hautgruppe	Probenanzahl Eos	Mittelwert Giga/l	Standardabweichung
1	9	0,55	0,58
2	10	0,3	0,23
3	9	0,28	0,15

5.1.7.3 Eosinophiles kationisches Protein

Die ECP-Konzentrationen bei Gesunden liegen im Bereich von 2-15 µg/l, Median 4 µg/l, wenn mittels der oben aufgeführten Methode bestimmt wird (**Pharmacia GmbH, Freiburg**).

Tabelle 20: Mittelwerte ECP der Gruppen 1 – 3

Gruppe	Probenanzahl ECP	Mittelwert µg/l	Standardabweichung
1	23	17,85	11,25
2	5	10,48	5,96
3	4	11,2	5,34

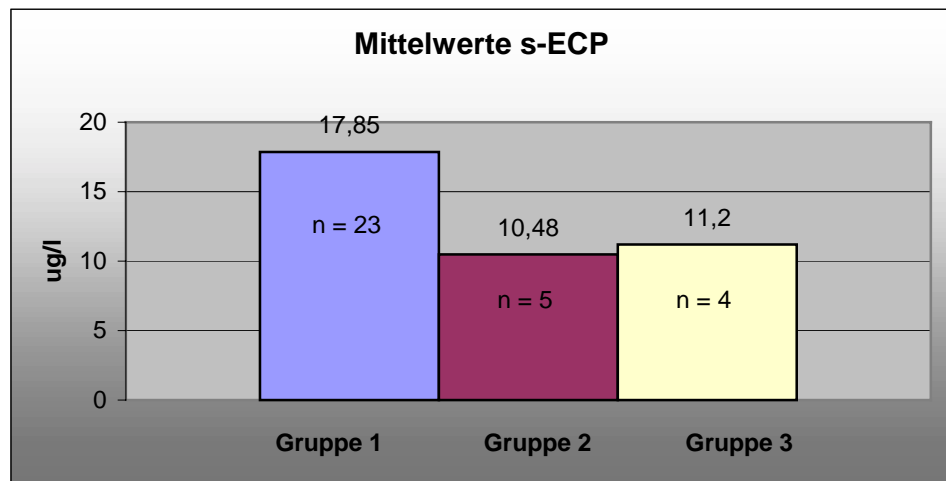


Abbildung 12

In Studiengruppe 1 lag der Mittelwert des Serum-ECP bei 17,85 µg/l +/- 11,25.

Bei Gruppe 2 befand sich der Mittelwert mit 10,48 µg/l +/- 5,96 deutlich unter dem ersten Ergebnis.

Bei 4 der ND-Kindern war ECP erhöht, wobei in 4 Fällen die Messungen ausbleiben mußten.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der ECP Mittelwerte bezüglich der Hautgruppen, da das Ergebnis der Varianzanalyse bei $p = 0,61$ lag.

Die Mittelwerte der einzelnen Hautgruppen 1, 2 und 3 betrugen 17,1 µg/l, 17,31 µg/l und 13,3 µg/l.

Tabelle 21: Mittelwerte ECP der Hautgruppen 1 – 3

Hautgruppe	Probenanzahl ECP	Mittelwert µg/l	Standardabweichung
1	10	17,1	12,67
2	11	17,31	11,63
3	11	13,3	6,53

5.1.7.4 Interleukin-4

In Gruppe 1 wurde IL-4 bei 23 Serumproben bestimmt. In 11 Fällen konnte IL-4 nicht nachgewiesen werden, während in 12 weiteren Messansätzen IL-4-Spiegel quantifiziert werden konnten. Schließlich fehlte Material für 4 Doppelbestimmungen. IL-4 konnte bei 6 Patienten der Gruppe 2 nicht nachgewiesen werden. In Gruppe 3 lag der Mittelwert der 4 Messergebnisse bei 1,47 pg/ml.

Tabelle 22: Mittelwerte IL-4 der Gruppen 1 – 3

Gruppe	Probenanzahl IL-4	Mittelwert pg/ml	Standardabweichung
1	23	1,89	4,07
2	6	0	0
3	4	1,47	1,82

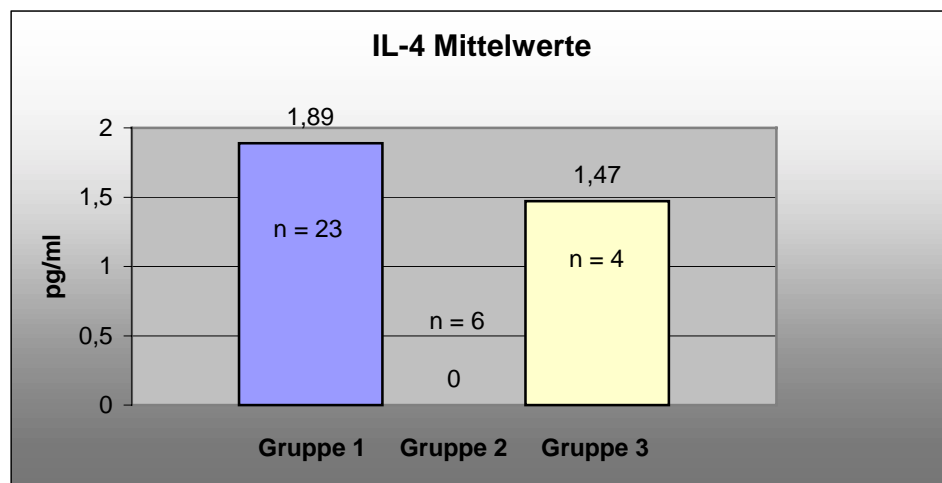


Abbildung 13

Die IL-4 Mittelwerte der Hautgruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander, weil das Signifikanzniveau von 5 % mit $p = 0,14$ nicht eingehalten wurde.

Der Mittelwert in Hautgruppe 1 betrug 3,31 pg/ml, 0,62 pg/ml und 0,78 pg/ml betrug die Mittelwerte der Hautgruppen 2 und 3.

Tabelle 23: Mittelwerte IL-4 der Hautgruppen 1 – 3

Hautgruppe	Probenanzahl IL-4	Mittelwert pg/ml	Standardabweichung
1	10	3,31	5,82
2	11	0,62	1,34
3	12	0,78	1,36

5.1.7.5 Interferon-gamma

In Gruppe 1 wurden insgesamt 24 von 27 Proben bestimmt, wobei in 5 Fällen kein Wert gemessen werden konnte, da die Zytokinkonzentration außerhalb des Messbereiches lag. Desweiteren lagen Ergebnisse mit einer Spannbreite von 1,91 pg/ml bis 32,89 pg/ml mit einem Mittelwert von 7,99 und einem Median von 7,925 vor.

IFN- γ konnte bei Gruppe 2 in 6 Fällen bestimmt werden, wenn auch viermal die IFN- γ -Konzentration nicht vom Kit erfasst wurde. Ein Wert betrug 5,33 pg/ml, der andere Wert lag bei 8,01 pg/ml. Mittelwert 2,22 pg/ml.

3 Werte aus Gruppe 3 waren mit 2,29 pg/ml, 3,81 pg/ml und 4,19 pg/ml angegeben worden, während 4 Ergebnisse vollständig fehlten.

Mittelwert 3,43 pg/ml; Median 3,81 pg/ml.

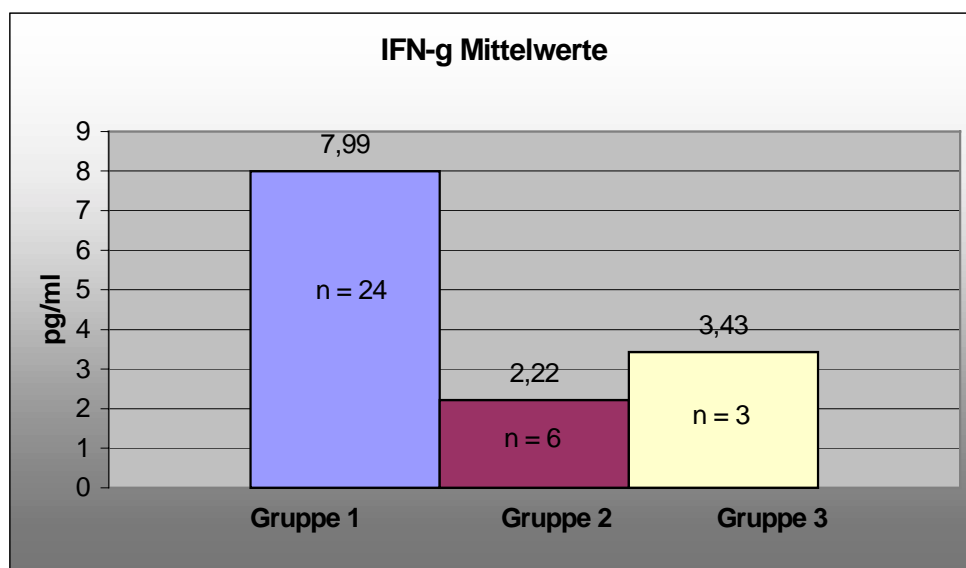


Abbildung 14

Der IFN- γ -Mittelwert der Gruppe 1 unterschied sich signifikant von den IFN- γ -Mittelwerten der Gruppen 2 und 3 ($p < 0,05$).

Tabelle 24: Mittelwerte IFN- γ der Gruppen 1 – 3

Gruppe	Probenanzahl IFN- γ	Mittelwert pg/ml	Standardabweichung
1	24	7,99	7,15
2	6	2,22	3,55
3	3	3,43	1,0

Der IFN- γ -Mittelwert der Hautgruppe 1 unterscheidete sich signifikant von denen der übrigen Gruppen, weil das Signifikanzniveau von 5 % mit $p = 0,046$ eingehalten wurde.

Der IFN- γ -Mittelwert der Hautgruppe 1 lag bei 10,64 pg/ml, während die Hautgruppen 2 und 3 Werte von 6,54 pg/ml und 3,44 pg/ml aufwiesen.

Tabelle 25: Mittelwerte IFN- γ der Hautgruppen 1 – 3

Hautgruppe	Probenanzahl IFN- γ	Mittelwert pg/ml	Standardabweichung
1	9	10,64	9
2	12	6,54	5,45
3	12	3,44	4,2

5.1.8 Schweregradindex der Neurodermitis

In allen 11 Fällen konnten Angaben über den Schweregrad (siehe bitte hierzu auch 4.4.1) der ND-ähnlichen Hautveränderungen bei den Herzpatienten gemacht werden. Es resultierten Werte von 0,2-19 auf einer Werteskala von 0–100.

Im Vergleich zu den maximal erreichbaren Werten der Eichstichprobe des Schweregradindex liegen unsere Werte im unteren Drittel.

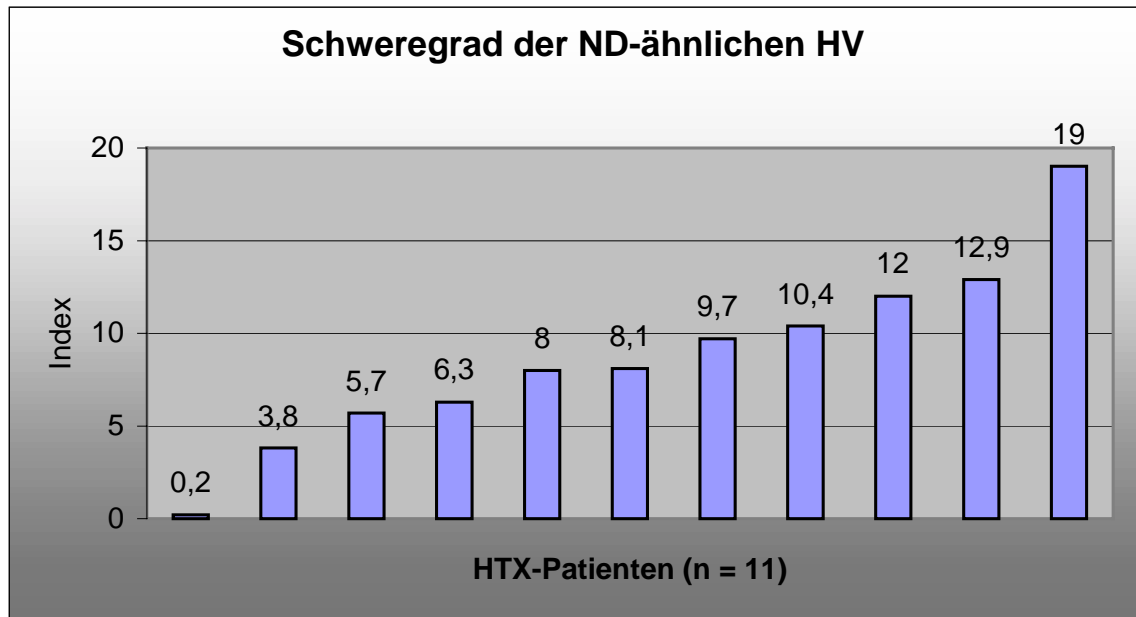


Abbildung 15

5.1.8.1 Erlanger Atopiefragebogen

Zwischen der Gruppe mit ND-ähnlichen HV und den anderen beiden Gruppen bestand erwartungsgemäß ein positiv signifikanter Unterschied ($p = 0$) hinsichtlich der aufsummierten Atopiekriterien im *Erlanger Atopiescore*. So lag bei den Kindern mit ND-ähnlichen HV ein Mittelwert von 10,9 Punkten vor, im Gegensatz zu Gruppe 2 ($n = 14$) mit 4,6 Punkten und Gruppe 3 mit 1 Atopiepunkt ($n = 16$).

Die Photodokumentation wurde bei der HTX-Patientin im Alter von 4 ¼ Jahren gemacht, wobei die ND-ähnlichen HV bei ihr postoperativ auftraten (siehe Abbildungen 16-18). Die Patientin wies einen Atopiescore von 11 Punkten auf und wurde mit einem Schweregradindex von 12,9 bewertet.

Betroffen waren der Hals, das Kinn, die Wangen, die periorbitalen Regionen, die Stirn, die Ohren, die Armbeugen und die palmarseitigen Handgelenke. Es waren Faltenbildungen am seitlichen Hals, periorbitale Pigmentierungen, doppelte infraorbitale Lidfalten, Ohrthagaden, erythematöse Ekzeme der Wangen-Stirnabschnitte und diskrete Lichenifizierungen der Ellenbeugen auszumachen. Subjektiv bestand Pruritus. Man erkennt zusätzlich die Sternotomienarbe.

Neben den Hautveränderungen im Sinne der ND war ein sekundärer Hirsutismus zu erkennen, den man am ehesten als Nebenwirkung der Immunsuppression mit CyA deuten kann.



Abbildung 16, 17, 18: HTX-Patientin (4 ¼ Jahre) mit ND-ähnlichen HV; zusätzlich Zeichen des sek. Hirsutismus sichtbar



Abbildung 18: ND-ähnliche HV, in Beugen lokalisiert



Abbildung 19: HTX-Patient (7 Jahre, 5 Mo); ND-ähnliche HV mit Beugenekzem

5.1.8.2 Korrelation des Atopiescore mit dem Cyclosporin A-Spiegel

Der Atopiescore der immunsupprimierten Patienten wurde mit ihrem CyA-Spiegel in Beziehung gesetzt. Daraus resultierte eine negative Korrelation ($p = 0,1$) dieser beiden Parameter in dem Sinne, dass eine steigende Punktzahl im Atopiescore mit sinkenden CyA-Spiegeln der HTX-Kinder verbunden war.

Es ist folglich davon auszugehen, dass der Atopiescore von den Blutspiegeln des Immunsuppressivums CyA abhängt.

Tabelle 26: Korrelation des Atopiescore mit dem Cyclosporin A-Spiegel

	Atopiescore	CyA-Dosis	CyA-Spiegel
Atopiescore	1 (41) p=,	-0,21 (33) p=0,13	-0,23 (33) p=0,1
Cyclosporin-Dosis	-0,21 (33) p=0,13	1 (33) p=,	0,37 (33) p=0,18
CyA-Spiegel	-0,23 (33) p=0,1	0,37 (33) p=0,18	1 (33) p=,

Cyclosporin A-Tagesdosis bei den Hautgruppen 1–3

Die Ergebnisse der Varianzanalyse der 3 Hautgruppen unterschieden sich bezüglich der CyA-Tagesdosen mit $p = 0,57$ nicht signifikant voneinander. Die Mittelwerte lagen in Hautgruppe 1 bis 3 bei 6,58 mg/kg/d, 7,89 mg/kg/d und bei 7,74 mg/kg/d.

Tabelle 27: Varianzanalyse der 3 Hautgruppen bezüglich Cyclosporin A-Tagesdosis

Hautgruppe	Stichproben- umfang (n)	Mittelwerte Tagesdosis mg/kg/d	Standardabweichung
1	11	6,58	1,72
2	13	7,89	2,64
3	9	7,74	4,86

5.1.9 Fragebogen für Eltern von neurodermitiskranken Kindern FEN

Insgesamt waren 32 FEN zur Auswertung verfügbar, die sich aufteilten in 24 Bögen der ersten Studiengruppe, 6 Fragebögen der zweiten Studiengruppe und 2 Fragebögen der Studiengruppe 3.

Da ND-ähnliche HV ausschließlich in Gruppe 1 vorkamen und 11 Patienten betraf, wurden die Ergebnisse dieser 11 Bögen, getrennt nach 7 Müttern und 4 Vätern, mit der Eichstichprobe verglichen.

Die Testergebnisse für die FEN-Skala *Aggression bezüglich Kratzen* ergaben bei den 4 Vätern der Patienten mit ND-ähnlichen HV einen Mittelwert von 9,0. Der Prozentrang betrug 21,5.

Der Testwert der Skala *protektives Verhalten* wurde bei den Vätern durchschnittlich mit 9,5 (Prozentrang 24,6), bei *Kontrolle des Kratzens* mit 5,5 (Prozentrang 18,4) und bei der Skala *negative Behandlungserfahrung* mit durchschnittlich 3,5 (Prozentrang 17,6) angegeben.

Bei den 7 Müttern erreichte die Skala *Aggression bezüglich Kratzen* einen Mittelwert von 10,71, Prozentrang 27. *Protektives Verhalten* war mit durchschnittlich 12,14 (Prozentrang 36) bewertet worden und die Ergebnisse der Skalen *Kontrolle des Kratzens* und *negative Behandlungserfahrung* waren mit durchschnittlich 8,71 (Prozentrang 44) und 7,14 (Prozentrang 46) angegeben.

Im Vergleich zu der Eichstichprobe dieses psychologischen Testinstrumentes, welche anhand von 65 Müttern und 65 Vätern von ND-Kindern aufgestellt wurde, lagen die Ergebnisse aus dieser Studie etwas niedriger.

Die Testwerte der Mütter aus der Eichstichprobe im Hinblick auf die Skalen *Aggression bezüglich Kratzen*, *Protektives Verhalten*, *Kontrolle von Kratzen* und *negative Behandlungserfahrungen* betrugen im Mittel 15,38; 14,92; 9,58 und 7,8, während die Testwerte der Väter aus der Eichstichprobe im Hinblick auf die Skalen im Mittel bei 14,41; 14,91; 8,73, und 7,01 lagen.

Erkennbar ist sowohl bei unseren Studienresultaten als auch bei den Ergebnissen aus der Eichstichprobe, dass die Resultate bei den Müttern stets höher lagen als bei den Vätern.

Es wurde der *t-Test für unverbundene Stichproben* angewandt.

Tabelle 28: Testwert-Statistiken der Eichstichprobe aus Stangier, Ehlers, Gieler (Handanweisung des FEN)

Skala	Mütter (n = 65)		Väter (n = 65)		t	Df	p
	MW	(s)	MW	(s)			
<i>Aggression bezüglich Kratzen</i>	15,38	(5,28)	14,41	(5,54)	1,72	63	.09
<i>Protektives Verhalten</i>	14,92	(5,37)	14,91	(6,36)	0,02	63	.89
<i>Kontrolle von Kratzen</i>	9,58	(2,92)	8,73	(2,90)	2,23	63	.03
<i>Negative Behandlungserfahrungen</i>	7,80	(2,65)	7,01	(2,64)	1,85	63	.07

Tabelle 29: Eigene Ergebnisse FEN (n = 11) nach Geschlecht aufgeteilt

Skala	Mütter (n = 7)		Väter (n = 4)		PR	PR
	MW	(s)	MW	(s)	Mütter	Väter
<i>Aggression bezüglich Kratzen</i>	10,71	(2,81)	9,0	(1,16)	27	21,5
<i>Protektives Verhalten</i>	12,14	(5,67)	9,5	(3,32)	36	24,6
<i>Kontrolle von Kratzen</i>	8,71	(3,45)	5,5	(1,29)	44	18,4
<i>Negative Behandlungserfahrungen</i>	7,14	(3,8)	3,5	(1,0)	46	17,6

In einem weiteren Prüfverfahren wurden 32 ausgefüllte FEN in die Hautgruppen eingeteilt.

Hautgruppe 1 betraf die Kinder mit ND-ähnlichen Hautveränderungen (n = 11), während die übrigen Hautgruppen keine ND-ähnlichen HV, aber andere Hautveränderungen hatten (Hautgruppe 2 mit n = 12) oder keine Hautveränderungen zeigten (Hautgruppe 3 mit n = 9).

Die Varianzanalyse der Hautgruppen zeigte erwartungsgemäß eine höhere psychische Belastung der Eltern von ND-Kindern (Hautgruppe 1) als bei den Eltern der anderen Hautgruppen.

In den Skalen *Aggression bezüglich Kratzen*, *Kontrolle von Kratzen* und *Negative Behandlungserfahrungen* unterschied sich die Hautgruppe 1 signifikant von den

anderen untersuchten Gruppen, während sich bei der Skala *Protektives Verhalten* nur ein statistischer Trend im Vergleich zu den Hautgruppen 2 und 3 abzeichnete.

Tabelle 30: Eigene Ergebnisse FEN der 3 Hautgruppen

Skala	Hautgruppe 1 (n=11) Mittelwert	Hautgruppe 2 (n=12) Mittelwert	Hautgruppe 3 (n=9) Mittelwert	F Prob.
<i>Aggression bezüglich Kratzen</i>	10,09	8,33	8,33	< 0,05
<i>Protektives Verhalten</i>	11,18	8,17	7,78	< 0,1
<i>Kontrolle von Kratzen</i>	7,55	4,75	4,44	< 0,05
<i>Negative Behandlungserfahrungen</i>	5,82	3,58	3,33	< 0,05

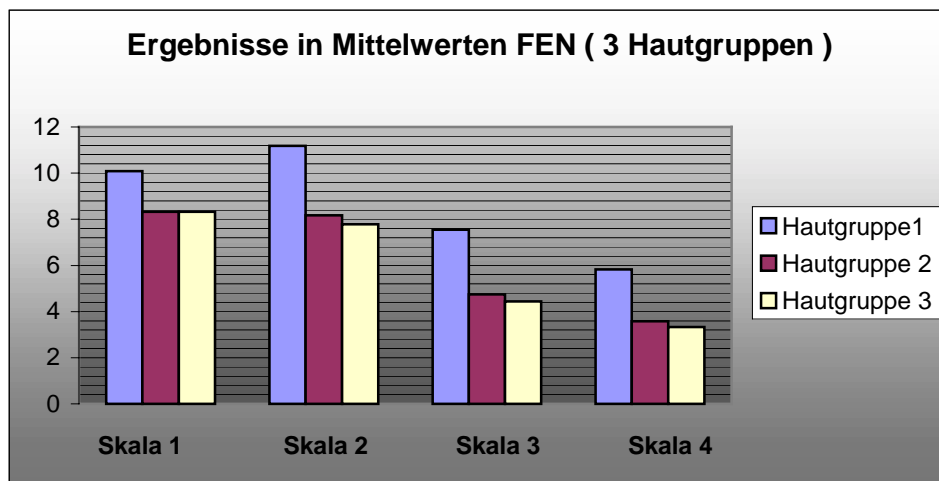


Abbildung 20

Im *t-Test für unverbundene Stichproben* zum Vergleich der FEN-Ergebnisse aus Hautgruppe 1 (n=11) mit der Eichstichprobe (n=130) lagen die Werte der Skala *Aggression bezüglich Kratzen* bei den Eltern der herztransplantierten Kinder mit ND-ähnlichen HV (Hautgruppe 1) hochsignifikant niedriger ($p < 0,001$) als die Vergleichswerte aus der Eichstichprobe (n=130), während die Werte der Skala *Protektives Verhalten* in Hautgruppe 1 mit $p < 0,05$ signifikant niedriger ausfielen. Es wurde keine Differenzierung nach Geschlecht vorgenommen.

Ein statistischer Trend bezüglich niedrigerer Resultate bei den Eltern von HTX-Kindern mit ND-ähnlichen HV der Hautgruppe 1 im Vergleich zur Eichstichprobe dieses psychologischen Testinstruments zeichnete sich in den beiden Skalen *Kontrolle von Kratzen* und *Negative Behandlungserfahrungen* ab ($p < 0,1$).

Tabelle 31: T-Test für unverbundene Stichproben der Eichstichprobe (n=130) mit Hautgruppe 1 (n=11) des FEN

Skala	Hautgruppe 1 (n=11) Mittelwert	Eichstichprobe (n=130) Mittelwert	t	Df	p
<i>Aggression bezüglich Kratzen</i>	10,09	14,9	5,51	19,8	<0,001
<i>Protektives Verhalten</i>	11,18	14,91	2,05	139	<0,05
<i>Kontrolle von Kratzen</i>	7,55	9,15	1,74	139	<0,1
<i>Negative Behandlungserfahrungen</i>	5,82	7,41	1,86	139	<0,1

Item *Juckreiz* des Sozialdatenbogens: Juckreiz in den letzten beiden Wochen bei den Kindern der Gruppe 1 (n=27) mit ND-ähnlichen HV, anderen Hautveränderungen und keinen Hautveränderungen

Diese Frage wurde von den Eltern der 11 Patienten mit ND-ähnlichen HV insgesamt 7 mal bestätigt. Der Juckreizwert lag durchschnittlich bei 30. Bei den Patienten 9; 12; 14; 24; 28; 33 und 34 ergaben sich Juckreizwerte von 8; 5; 3; 8; 1; 4 und 1.

Demgegenüber ist für 8 von 9 Kindern mit anderen Hauterscheinungen kein Juckreiz angegeben worden (2 Angaben fehlten).

Bei den hauterscheinungsfreien Kindern wurden 2 Bestätigungen bezüglich des Auftretens von Juckreiz in den letzten 2 Wochen gegeben, in den beiden anderen Fällen war dieses Symptom offensichtlich nicht vorhanden.

Chi-Quadrat-Test : 5,76 ; df = 2 ; $p \leq 0,056$

Es besteht ein statistischer Trend des Auftretens eines Juckreizes als Symptom bei Patienten mit ND-ähnlichen HV ($p \leq 0,056$).

Tabelle 32: Juckreiz und Hauterkrankungen

	<i>Juckreiz</i>	<i>Kein Juckreiz</i>	<i>Total</i>
	7	4	11
ND-ähnliche HV	4,6	6,4	45,8 %
	1	8	9
Hauterscheinungen	3,8	5,3	37,5 %
Keine	2	2	4
Hauterscheinungen	1,7	2,3	16,7 %
	10	14	24
Total	41,7 %	58,3 %	100,0 %

Juckreizstärke der Hautgruppen 1, 2, und 3

Nach der Differenzierung in die Hautgruppen wurden in Hautgruppe 1 Juckreizwerte von 0 – 8, in Gruppe 2 Werte von 0 – 3 und in Gruppe 3 Werte von 0 – 2 erreicht.

Der Stichprobenumfang lag bei $n = 33$.

Der Mittelwert lag in Gruppe 1 ($n = 11$) bei 2,73, in Gruppe 2 ($n = 13$) bei 0,23 und in Gruppe 3 ($n = 9$) bei 0,33.

Die Mittelwerte aus der Gruppe mit ND-ähnlichen HV unterschieden sich hochsignifikant von den Mittelwerten der anderen beiden Gruppen, was die Varianzanalyse der Hautgruppen mit $p = 0,0064$ zeigt.

Item *Kratzen* des Sozialdatenbogens: Kratzen in den letzten beiden Wochen bei den Kindern der Gruppe 1 mit ND-ähnlichen HV, anderen Hautveränderungen und keinen Hautveränderungen

Diese Frage wurde von den Eltern der 11 Patienten mit ND-ähnlichen HV insgesamt 9-mal positiv beantwortet, während die Eltern der übrigen zwei Patienten kein Kratzverhalten bei ihren Kindern feststellten.

Demgegenüber sind für 8 von insgesamt 9 Kindern der Gruppe 1 mit anderen Hauterscheinungen keine Kratzsymptome angegeben worden (2 Angaben fehlten).

Bei den hauterscheinungsfreien Kindern der Gruppe 1 wurden in 4 Fragebögen 2 Bestätigungen bezüglich Kratzen in den letzten 2 Wochen gegeben (1 Angabe fehlte).

Chi-Quadrat-Test: 9,9; df: 2; $p \leq 0.007$

Es besteht mit $p \leq 0,007$ ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Anteil der Kinder mit ND-ähnlichen HV und Kratzen im Vergleich zu den Kindern ohne ND-ähnliche HV.

Tabelle 33: Kratzen und Hauterkrankungen

	<i>Kratzen</i>	<i>Kein Kratzen</i>	<i>Total</i>
	9	2	11
ND-ähnliche HV	5,5	5,5	45,8
	1	8	9
Hauterscheinungen	4,5	4,5	37,5 %
	2	2	4
Keine Hauterscheinungen	2,0	2,0	16,7 %
	12	12	24
Total	50,0 %	50,0 %	100,0 %

Kratzstärke der Hautgruppen 1, 2, und 3

Nach der Differenzierung in die Hautgruppen wurden in Hautgruppe 1 Kratzwerte von 0 – 8, und in den Hautgruppen 2 und 3 Werte von 0 – 2 erreicht. Der Stichprobenumfang lag bei $n = 33$.

Der Mittelwert betrug in Gruppe 1 ($n = 11$) bei 2,9, in Gruppe 2 ($n = 13$) bei 0,15 und in Gruppe 3 ($n = 9$) bei 0,44.

Die Werte aus der Gruppe mit ND-ähnlichen HV lagen hochsignifikant über denen der anderen beiden Gruppen, was die Varianzanalyse der Hautgruppen mit $p = 0,0005$ zeigt.

Schweregrad der subjektiven *Beeinträchtigung des Wohlbefindens* des Kindes der Hautgruppen 1, 2, und 3

Nach der Differenzierung in die Hautgruppen wurden in Hautgruppe 1 (n=11) Werte von 0 – 9, in Hautgruppe 2 (n=12) Werte von 0 – 3 und in Hautgruppe 3 (n=8) Werte von 0 - 2 erreicht. Der Stichprobenumfang lag bei $n = 31$.

Der Mittelwert lag in Gruppe 1 bei 2,36, in Gruppe 2 bei 0,33 und in Gruppe 3 bei 0,25.

Die Werte aus der Gruppe mit ND-ähnlichen HV lagen hochsignifikant über denen der anderen beiden Gruppen, was die Varianzanalyse der Hautgruppen mit $p = 0,02$ zeigt.

Frage : Kinderzahl (Einzelkind versus mehr als 1 Kind in der Familie)

Auf die Frage nach der Kinderzahl gaben die Eltern der Patienten mit ND-ähnlichen HV jeweils in 5 Fällen mehr als ein Kind oder einziges Kind an (1 Angabe fehlte).

7 von 8 Familien mit Kindern, die an anderen Hauterscheinungen erkrankt waren, hatten mehr als ein Kind. Nur bei einer Familie war der Patient das einzige Kind (3 Angaben fehlten).

Mit je 2 Angaben gleich verteilt war die Kinderanzahl bei den Familien der Patienten ohne Hauterscheinungen (1 Angabe fehlte).

Es ergab sich kein statistischer Zusammenhang zwischen der Kinderzahl und den Hauterkrankungen respektive einem unauffälligen Hautbefund.

Chi-Quadrat-Test : 3,09; df : 2; $p \leq 0,21$

Tabelle 34: Kinderzahl und Hauterkrankungen

	<i>1 Kind</i>	<i>Mehr als 1 Kind</i>	<i>Total</i>
	5	5	10
ND-ähnliche HV	3,6	6,4	45,5 %
	1	7	8
Hauterscheinungen	2,9	5,1	36,4 %
	2	2	4
Keine Hauterscheinungen	1,5 %	2,5 %	18,2 %
	8	14	22
Total	36,4 %	63,6 %	100,0 %

Bei den Patienten der Gruppe 1 (n = 27) wurde die Frage nach der *prä- oder postoperativen Erstmanifestation der Hauterscheinung* gestellt und diese Angabe mit dem Befund *positive Familienanamnese* im Chi-Quadrat-Test in Beziehung gesetzt.

Als Ergebnis kann gezeigt werden, dass die Hauterscheinungen in 74,1 % der Fälle nach der Herztransplantation aufgetreten waren (n = 20). Davon zeigten 30 % (n = 6) eine positive Familienanamnese bezogen auf intrinsisches Asthma, ND, Allergien und allergische Rhinitis.

HTX-Kinder im ersten Lebensjahr mit postoperativer Erstmanifestation der Hauterscheinungen zeigten nicht signifikant häufiger eine positive Familienanamnese im Vergleich zu den Kindern der selben Gruppe mit präoperativer Erstmanifestation der Hautveränderungen.

Chi-Quadrat-Test: Pearson 0,67; df: 1; $p \leq 0,41$

Tabelle 35: Positive Familienanamnese und Erstmanifestation der Hauterscheinung bei den HTX-Patienten

	<i>Erstmanifestation der Hauterscheinungen vor der HTX</i>	<i>Erstmanifestation der Hauterscheinungen nach der HTX</i>	<i>Total</i>
	1	6	7
Positive Familienanamnese ja	1,8	5,2	25,9 %
Positive Familienanamnese nein	6	14	20
	5,2	14,8	74,1 %
	7	20	27
Total	25,9 %	74,1 %	100,0 %

Es wurde von der Studiengruppe 1 ausgehend hinsichtlich deren positiver Familienanamnese atopischer Erkrankungen nach möglichen Verbindungen zu den ND-ähnlichen HV der Kinder gesucht.

Bei den 11 Patienten mit ND-ähnlichen HV wiesen 4 Patienten eine positive Familienanamnese auf, bei den 7 übrigen Kindern fiel die Anamnese dagegen negativ aus.

In der Hautgruppe 2, die andere Hauterscheinungen zeigten, hatten 2 Patienten eine positive Anamnese bezüglich atopischer Erkrankungen in ihrer Familie, bei 8 weiteren Kindern war dieses Kriterium hingegen negativ.

Bei den Kindern, die ohne Hauterscheinungen waren, gab es lediglich in einem Fall eine positive Familienanamnese, während die 5 übrigen Kinder bzw. deren Eltern keine Aussagen über atopische Erkrankungen bei ihren Familienangehörigen machen konnten.

Die Merkmale *ND-ähnlichen HV*, *andere Hauterscheinungen* und *keine Hauterscheinungen* wurden auf mögliche Zusammenhänge mit dem Merkmal *positive Familienanamnese* im Chi-Quadrat-Test überprüft.

Die Ergebnisse zeigten keine Zusammenhänge zwischen ND-ähnlichen HV und positiver Familienanamnese.

Tabelle 36: Chi-Quadrat-Test (Zusammenhang der Merkmale ND-ähnliche HV, andere HV und keine HV mit dem Merkmal pos. Familienanamnese bezüglich Atopie)

Chi-Quadrat	Wert	DF	Signifikanz
Pearson	1,07	2	0,58

Tabelle 37: Verteilung der Hautveränderungen bei den 3 Hautgruppen mit HTX im ersten Lebensjahr in Abhängigkeit von einer positiven Familienanamnese (n = 27)

positive Familienanamnese	Hautgruppe 1 ND-ähnliche HV	Hautgruppe 2 andere HV	Hautgruppe 3 keine HV	Total
Ja	4	2	1	7
Nein	7	8	5	20
Total	11	10	6	27

Die untenstehende Tabelle zeigt, dass alle Patienten mit ND-ähnlichen HV (n = 11) ihre HV nach der Herztransplantation bemerkt hatten, während in Hautgruppe 2 offensichtlich 4 von 10 Patienten präoperativ die Entstehung der Beschwerden beobachteten.

Der Zusammenhang zwischen ND-ähnlichen HV bei den Kindern und einer postoperativen Erstmanifestation konnte im Chi-Quadrat-Test gezeigt werden.

Tabelle 38: Verteilung der erstmalig aufgetretenen Hauterscheinungen bei den 3 Hautgruppen mit HTX im ersten Lebensjahr in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt

Erstmanifestation	Hautgruppe 1	Hautgruppe 2	Hautgruppe 3	Total
Präoperativ	0	4	3	20
Postoperativ	11	6	3	7
Total	n = 11 40,7 %	n = 10 37,0 %	n = 6 22,2 %	n = 27 100 %

In dieser Studie wurden die Hautgruppen auch nach den kardiologischen Diagnosen *hypoplastisches Linksherzsyndrom* und *andere Diagnosen* aufgeteilt mit dem Ergebnis, dass in der ersten Hautgruppe 6 Kinder wegen eines hypoplastischen Linksherzsyndroms und 5 Kinder aufgrund anderer kardiologischer Diagnosen herztransplantiert wurden.

In Hautgruppe 2 bei den Kindern mit anderen Hautveränderungen außer ND-ähnliche HV wiesen 9 Kinder das hypoplastische Linksherzsyndrom und 1 Kind andere Diagnosen auf.

In der 3. Hautgruppe hatten jeweils 3 Kinder ein hypoplastisches Linksherzsyndrom und andere kardiologische Diagnosen, welche zu der Herztransplantation geführt hatten.

Tabelle 39: Kardiologische Diagnosen der 3 Hautgruppen mit HTX im ersten Lebensjahr

Kardiologische Diagnose	Hautgruppe 1	Hautgruppe 2	Hautgruppe 3	Total
Hypoplastisches Linksherzsyndrom	6	9	3	18
Andere Diagnosen	5	1	3	9
Total	11 40,7 %	10 37 %	6 22,2 %	27 100 %

6. Diskussion

In dieser Studie wurde bei 11 von 27 Kindern (40,7 %) mit Herztransplantation (HTX) im ersten Lebensjahr die Arbeitsdiagnose einer „neurodermitisartigen Dermatitis unter Gabe von Cyclosporin A (CyA)“ gestellt. Die **Hypothese 1** (siehe 1.2) konnte verifiziert werden, denn die „neurodermitisartige Dermatitis unter Gabe von Cyclosporin A“ trat ausschließlich signifikant ($p = 0,01$) in Studiengruppe 1 mit HTX im ersten Lebensjahr auf, während bei den Studienteilnehmern der Gruppe 2 mit HTX nach dem ersten Lebensjahr und der Gruppe 3 mit vergleichbar großem Eingriff am offenen Herzen nach eingehender Abklärung der Sachverhalte keine „neurodermitisartige Dermatitis unter Gabe von CyA“ erkennbar war (**Hypothese 2** wurde verifiziert).

Eine einzelne vorhergehende Studie von **Nash et al. (2000)** zeigte einen Anteil der Neurodermitis (ND) bei HTX-Kindern im ersten Lebensjahr von 63,6 % (14 von 22 Kindern).

Wir konnten beobachten, dass die „neurodermitisartige Dermatitis unter Gabe von CyA“ in allen Fällen erst nach der HTX aufgetreten war. Mit dieser Feststellung wurde **Hypothese 9** widerlegt, denn es bestand kein positiver Zusammenhang zwischen der „neurodermitisartigen Dermatitis unter Gabe von CyA“ und ihrem Erstmanifestationszeitpunkt präoperativ.

Bei der klinischen Untersuchung der Kinder orientierte man sich am Hautzustand der Patienten mit Hilfe der diagnostischen ND-Kriterien von **Hanifin und Rajka (1980)**, und man fragte außerdem nach frühkindlichen Hautveränderungen.

Die diagnostischen Richtlinien von Hanifin und Rajka sind gleichfalls Bestandteil des *Erlanger Atopiefragebogens* zur Beurteilung einer atopischen Hautdiathese (siehe Bogen im Anhang). Im Erlanger Atopiefragebogen, der in dieser Studie eingesetzt wurde, unterscheidete sich Gruppe 1 signifikant von den anderen beiden Gruppen hinsichtlich der aufsummierten Atopiekriterien. Somit konnte **Hypothese 7** verifiziert werden.

Eine Familienanamnese hinsichtlich Erkrankungen des atopischen Formenkreises wurde erhoben, um die genetische Prädisposition der Betroffenen einzuschätzen.

Bei den 11 Patienten mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“ wiesen 4 Patienten eine positive Familienanamnese auf, während bei den 7 übrigen Kindern die Anamnese negativ ausfiel. Im Ergebnis kam eine positive atopische Familienanamnese bei den Patienten mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“ nicht signifikant häufiger vor als bei den Kindern der Hautgruppe 2 mit anderen Hautveränderungen und mit HTX im ersten Lebensjahr und der Hautgruppe 3 ohne „neurodermitisartige Dermatitis unter Gabe von CyA“, ohne andere Hautveränderungen und mit HTX im ersten Lebensjahr, sodass die **Hypothese 10** nicht verifiziert wurde.

Das Gesamt-IgE entsprach in den meisten Fällen von „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“ der Altersnorm. Der Anteil der an „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“ erkrankten Kinder mit erhöhten Gesamt-IgE-Spiegeln lag bei 40 % (1 Wert fehlte), sodass **Hypothese 11** nicht zutraf, in der man von einem 80–90-prozentigen Anteil dieser Patienten mit erhöhten Gesamt-IgE-Spiegeln ausging.

In 4 von 11 Fällen waren bei Kindern mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“ die Eosinophilen im Blut erhöht, gleichzeitig wies lediglich ein Kind aus dieser Gruppe einen ECP-Wert auf, der über der Normgrenze lag. 3 weitere Kinder zeigten erhöhte ECP-Werte bei normalen IgE-Spiegeln.

Dolen et al. (1995) untersuchten einen Patienten mit schwerer ND, die mit intrinsischem Asthma und allergischer Rhinitis vergesellschaftet war. Der Serum-ECP-Wert lag bei 6,5 pg/ ml. Es wurde der Mittelwert bestimmt, nachdem die Messungen bei 4, 18 und 34 Monaten durchgeführt worden waren. Der Kontrollwert lag in einem Bereich von 0,1-2 pg/ml und wurde mit dem ELISA der Firma Genzyme mit einem Nachweisbereich von 0,1-3200 pg/ml gemessen.

Sugai et al. (1992) untersuchten 11 Kinder mit ND im Alter von 5 Monaten bis 17 Jahren, die einen ECP-Mittelwert von 21,2 µg/l +/- 18,7 aufwiesen (Kontrollwert 5,8 µg/l +/- 2,3).

Kristjánsson et al. (1994) untersuchten 14 Kinder mit ND im Alter von 0,2 – 14 Jahren mit Ergebnissen von 16 µg/l ECP im Serum, während die Kontrollgruppe einen Mittelwert von 9,0 µg/l aufwies.

ECP-Kontrollwerte gesunder Personen wurden auch von **Nishimoto et al. (1998)** veröffentlicht: 6,88 µg/l +/- 3,46.

Czech et al. (1992) untersuchten 19 zufällig ausgewählte Patienten im Alter von 16-45 Jahren mit akuter Exazerbation der ND, die ECP-Mittelwerte von 58 µg/l bei Aufnahme und Mittelwerte von 25 µg/l bei Entlassung zeigten. Ein Kontrollmittelwert von 15 gesunden Probanden betrug 9 µg/l.

Die Einteilung der Patienten in die Hautgruppen 1 mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“, 2 ohne „neurodermitisartige Dermatitis unter Gabe von CyA“ aber mit anderen Hautveränderungen, und 3 ohne Hautveränderungen bezog sich bei der Beschreibung der Laborparameter auf den gesamten Stichprobenumfang.

Der Mittelwert des IFN-γ war in der Gruppe mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“ signifikant höher ($p = 0,045$) als in Hautgruppe 3, während die Mittelwerte des IgE, des ECP, der Eosinophilen, und des IL-4 nicht signifikant größer als die in Hautgruppe 3 waren, sodass **Hypothese 5** verifiziert werden konnte.

Nach Auswertung der Zytokinmengen des IL-4 und des IFN-γ aus Blutproben der Kinder mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“ ergaben sich IFN-γ-Durchschnittswerte bei 9 Patienten von 10,64 pg/ml und IL-4-Werte bei 10 Patienten von 3,3 pg/ml.

Matsumoto et al. (1991) zeigten bei 1-15-jährigen Kindern mit moderater bis schwerer ND-Mittelwerte des IL-4 (ELISA Genzyme, Boston/USA) von 231 pg/ml, während Kontrollproben einen Mittelwert von 52 pg/ml aufwiesen.

Borres et al. (1995) maßen dagegen bei 64 Kindern im Alter von 3-18 Monaten mit ND IL-4-Serumwerte (ELISA Genzyme, Boston/USA) von 240 pg/ml (3 Monate), 400 pg/ml (6 Monate), 460 pg/ml (9 Monate) und 300 pg/ml (18 Monate).

Ein Ungleichgewicht des Verhältnisses IFN-γ zu IL-4 mit Überwiegen des IL-4, wie dieses die Autoren **Tang et al. (1993)** oder **Nakazawa et al. (1997)** (siehe auch 1.1.5.1) nach ihren experimentellen in vitro-Untersuchungen an isolierten Lymphozytenkulturen von ND-Kindern postulierten, konnte offensichtlich in dieser Studie nicht bestätigt werden, weil die IFN-γ/IL-4-Ratio in der vollständigen Gruppe 1 mit einem Wert von 4,22 nicht wesentlich über der Ratio der Gruppe mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“ (3,22) lag.

In den Experimenten von **Tang et al.** stimulierte man die peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) mit Phytohämagglutinin, während die PBMC in den Untersuchungen von **Nakazawa et al.** mit immobilisierten monoklonalen Anti-CD3-Antikörpern stimuliert wurden.

Zu gegensätzlichen Resultaten bezüglich der oben genannten experimentellen Untersuchungen von Tang et al. und Nakazawa et al. kamen **Simon et al. (1995)**, als sie mononukleäre Zellen von Patienten mit ND stimulierten, woraufhin IL-4 vermindert und IFN- γ verstärkt produziert wurde.

Die im experimentellen Rahmen gewonnenen Ergebnisse von Simon et al. unterstützen im Hinblick auf IL-4 und IFN- γ zum Teil die Resultate unserer klinischen Untersuchungen.

In einem weiteren Ansatz wäre eine genauere Ausarbeitung unserer Studienergebnisse auf der Ebene der Lymphozytenphysiologie denkbar, wobei die m-RNA-Synthese zur Produktion der Zytokine ein Schwerpunkt sein könnte.

Lymphozytenkulturen für Stimulationstests sind am Tag der Blutabnahme anzufertigen. In diesem Fall ist eine andere Planung der Arbeitsabläufe notwendig, die aber zur Durchführung unserer Messungen nicht in die Praxis umgesetzt wurde.

Hinsichtlich der **Hypothese 4** (siehe 1.2) kann festgestellt werden, dass insgesamt Unterschiede in den Mittelwerten zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 zu verzeichnen waren. So lagen in Gruppe 1 IL-4 und IFN- γ mit 1,89 pg/ml und 7,99 pg/ml über den entsprechenden Werten in Gruppe 3 mit 1,47 pg/ml und 3,43 pg/ml. Das Gesamt-IgE lag in Gruppe 1 mit 52,58 U/l höher als in Gruppe 3 (15,08 pg/ml). Die ECP-Mittelwerte der Gruppe 1 lagen ebenfalls über den Werten der Gruppe 3 (Gruppe 1: 17,85 μ g/l, Gruppe 3: 11,2 μ g/l).

Der Eosinophilennormwert war in Gruppe 1 überschritten, jedoch war der Vergleich mit Gruppe 3 nicht durchführbar, da in Gruppe 3 nur ein Wert gemessen wurde (siehe auch Kapitel 5.1.7).

Bis auf die Eosinophilen lagen die Mittelwerte der in Gruppe 1 bestimmten Immunparameter höher als die Werte aus Gruppe 3, und deshalb wurde **Hypothese 4** verifiziert.

Im Rahmen der Anamneseerhebung wurde auf dem Elternfragebogen (siehe Anhang) nach der *Stärke des Juckreizes während der letzten beiden Wochen* vor dem Untersuchungstermin gefragt. In gleicher Weise sollte die *Kratzstärke des Kindes* und die dadurch verursachte *Beeinträchtigung des Wohlbefindens* auf jeweils einer weiteren Skala von 0-10 eingetragen werden. Bis auf das Item *Beeinträchtigung des Wohlbefindens* ($p=0,02$) zeigten alle Resultate einen deutlich signifikanten Unterschied ($p=0,0064$ bei *Juckreizstärke*) der Gruppe mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“ im Vergleich zu den beiden übrigen Hautgruppen mit HTX im ersten Lebensjahr. Das Item *Kratzstärke* wies mit $p=0,0005$ die höchste Signifikanz im Vergleich zu den Items *Juckreizstärke* und *Beeinträchtigung des Wohlbefindens* auf.

Daher konnte die **Hypothese 8** nicht verifiziert werden, in der von signifikanten Unterschieden in allen 3 Items des Fragebogens bei Kindern mit „neurodermitisartigen Dermatitiden unter Gabe von CyA“ im Vergleich zu Kindern mit anderen Hautveränderungen und Kindern ohne Hautveränderungen ausgegangen wurde.

Anhand des Körperschemas zur Bestimmung der Ausbreitung einer ND mit Angaben zur Ausprägung der Symptome *Erythem*, *Lichenifizierung*, *Pusteln* und *Exkorationen* konnte der Schweregradindex für alle 11 an „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“ erkrankter Kinder erstellt werden. Als höchstes Resultat erhielten wir einen Schweregrad von 19% des maximal erreichbaren Wertes.

Neben der Datenerhebung durch die Allgemein- und Atopieanamnese kam in unserer Studie zusätzlich der *Fragebogen für Eltern von neurodermitiskranken Kindern (FEN)* zum Einsatz (siehe 5.1.9), dessen Ergebnisse auf eine höhere psychische Belastung der Mütter durch ihre Kinder mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“ hindeuteten im Vergleich zu den Vätern derselben Stichprobe.

Die Einzelergebnisse der Eltern von HTX-Kindern mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“ der Hautgruppe 1 ($n=11$) lagen in der Skala *Aggression bezüglich Kratzen* hochsignifikant, und in der Skala *Protektives Verhalten* signifikant niedriger im Vergleich zu den Werten der Eichstichprobe ($n=130$).

Ein statistischer Trend in Richtung niedrigerer Ergebnisse der Hautgruppe 1 für die FEN-Skalen *Kontrolle von Kratzen* und *Negative Behandlungserfahrungen* verglichen mit der Eichstichprobe konnte gezeigt werden.

Eine mögliche Ursache für die deutlich niedrigeren Werte im **FEN** bei den Eltern ihrer an „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“ erkrankten herztransplantierten Kinder im Vergleich zur Eichstichprobe mit ausschließlich an ND erkrankter Kindern kann die zusätzliche Konfrontation der Eltern mit dieser Organverpflanzung und den damit einhergehenden veränderten Lebensumständen der Familie sein. Ausgehend von der potentiell lebensbedrohenden Herzerkrankung wird eine Hauterkrankung wie die ND von den Angehörigen als vergleichsweise gering lebensbedrohlich eingestuft hinsichtlich der momentanen Situation und auch bezüglich der zu erwartenden langfristigen Lebensentwicklung der Kinder.

Vermutlich könnten sich die bei kindlicher ND auftretenden intrafamiliären psychischen Spannungen in Richtung auf eine gezielte Strategie zur Bewältigung der kardiologischen Problematik hin verschieben, sodass neurodermitisspezifische Probleme an Gewicht verlieren.

Mai (1986) ist der Auffassung, dass die Verleugnung (bei Erwachsenen) eine notwendige Bewältigungsstrategie bei einem Eingriff wie der Herztransplantation darstellt und adaptiv und schützend sein kann. Vor diesem Hintergrund ließe sich vermuten, dass der Umstand, dass die Patienten den Eingriff überlebten, im Vordergrund steht und Einschränkungen nicht wahrgenommen oder verleugnet werden bzw. ein anderer Maßstab gilt.

Wie Tabelle 32 zeigt, fanden sich regelmäßig erhöhte Werte in allen Skalen des **FEN** bei den 11 Kindern mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“ im Vergleich zu den Hautgruppen 2 und 3.

Wir verglichen die Gruppe mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“ (n = 11) und die Hautgruppe 2, die andere Hautveränderungen hatte miteinander und konnten signifikante Unterschiede in Richtung höherer Werte in den Skalen *Aggression bezüglich Kratzen*, *Kontrolle von Kratzen* und *Negative Behandlungserfahrungen* bei Hautgruppe 1 im Vergleich zu Hautgruppe 2 feststellen.

Obwohl sich nur ein statistischer Trend im Vergleich zu den anderen Hautgruppen bei *Protektives Verhalten* abzeichnete - **Hypothese 6** konnte verifiziert werden - ist das Ergebnis richtungsweisend bezüglich einer erhöhten Belastung der Eltern von Kindern mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von CyA“ im Vergleich zu Eltern von Kindern ohne „neurodermitisartige Dermatitis unter Gabe von CyA“ der Hautgruppen 2 und 3.

Hinsichtlich der Beeinflussung einer ND durch das soziale Umfeld der Kinder, wie **Buser et al. (1998)** herausstellten (siehe 1.1.3), konnten keine genaueren Schlussfolgerungen aufgrund von unvollständigen Daten über Herkunft, Familienstand, Wohnsituation, Ausbildung und Beruf der Eltern gezogen werden. Teilweise war der Stichprobenumfang zu klein für statistische Aussagen (**Hypothese 12**).

Wir haben bereits die Abhängigkeit des CyA-Spiegels bei den immunsupprimierten Patienten von deren Atopiescore geprüft und eine negative Korrelation der beiden Merkmale festgestellt in dem Sinne, dass eine steigende Punktzahl im Erlanger Bewertungsbogen mit sinkenden Cyclosporin A-Spiegeln der HTX-Kinder einherging (5.1.8.2).

Deshalb liegt die Vermutung nahe, dass hohe Blutkonzentrationen des immunsuppressiv wirksamen CyA einen günstigen Einfluß auf den Schweregrad der ND ausüben, was bereits z.B. von **Sowden et al. (1991)** oder **Berth-Jones et al. (1997)** beschrieben wurde (2.2).

Die Frage nach den Ursachen der „neurodermitisartigen Dermatitis unter Gabe von CyA“ insbesondere bei den herztransplantierten Kindern kann nicht eindeutig beantwortet werden, wenngleich auch in dieser Studie der multifaktoriellen Genese dieser „neurodermitisartigen Dermatitiden“ in Form von differenzierter Anamnese, psychologischen Testinstrumenten und neueren biotechnischen Laboruntersuchungen Rechnung getragen wurde.

Bei Betrachtung der „neurodermitisartigen Dermatitiden unter Gabe von Cyclosporin“ unserer Studienkinder wurden Differentialdiagnosen der ND einschließlich kutaner Komplikationen nach Transplantation in unsere Überlegungen miteinbezogen, wobei dem Aspekt „Auftreten einer Graft-versus-Host-Erkrankung nach Gabe von Cyclosporin“ ebenfalls Rechnung getragen wurde.

Die Krankheitshauptgruppen *angeborene Erkrankungen, chronische Dermatosen, Infektionen und Befall, maligne Erkrankungen, Immundefekte, metabolische Störungen* und *immunologische Erkrankungen* bildeten das Fundament der einzelnen Differentialdiagnosen der ND.

Es ist nicht sehr wahrscheinlich, dass angeborene Erkrankungen wie das Netherton-Syndrom in unseren Untersuchungen diagnostisch relevant sind aufgrund der häufig beobachteten starken Beeinträchtigung der Immunabwehr bei den Patienten mit Netherton-Syndrom und der Klinik der Hautveränderungen.

Ähnlich sehen die Verhältnisse bei anderen schweren Immundefekten aus. Im Verlauf dieser Erkrankungen sind eine Reihe von Organsystemen betroffen. Schwere Gedeihstörungen und systemische Infekte manifestieren sich neben sehr eingeschränktem Wohlbefinden. Es liegen häufig T- und B-Zell-Defekte vor.

Autoimmunerkrankungen wie die Dermatomyositis oder blasenbildende Erkrankungen der Haut können klinisch relativ gut von ND abgegrenzt werden, vor allem auch hinsichtlich der Krankheitsverläufe.

Metabolische Erkrankungen wie Zinkmangel sind durch laborchemische Untersuchungen erkennbar. Die Hautmanifestation an krankheitsspezifischen Stellen kann die Diagnostik erleichtern, sodass eine ND weitgehend ausgeschlossen werden kann.

Niedrigmaligne Lymphome der Haut wie Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom sind wegen ihrer temporär begrenzt auftretenden ekzemartigen Stadien, die mit Juckreiz assoziiert sein können, in die Differentialdiagnosen mit eingeschlossen. Durch weitere Blutuntersuchungen können schließlich wegweisende diagnostische Informationen gesammelt werden, um onkologische Erkrankungen auszuschließen.

Als Ursache der „neurodermitisartigen Dermatitiden unter Gabe von CyA“ bei unseren Transplantationspatienten ist besonders eine Graft-versus-Host-Reaktion - induziert durch CyA - berücksichtigt worden, weil der Symptomenkomplex im Rahmen dieser Krankheit mit Juckreiz, makulopapulosquamösen Exanthemen und diffuser Erythrodermie bei autolog knochenmarktransplantierten Patienten in Erscheinung getreten ist (**Stein et al. 1999, Baron et al. 2000**). In diesen Krankheitsfällen sind zusätzlich Beteiligungen des Gesichts, der Ohren, des Rückens, der Brust, der Handflächen und der Fußsohlen beschrieben worden (siehe 2.3).

Das Auftreten eines Arzneimittelexanthems bei den herztransplantierten Kindern als Ursache der ekzemartigen Dermatitis wurde ebenfalls in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen, obgleich die medikamentöse Immunsuppression mit Azathioprin und CyA bereits präoperativ begann und die „neurodermitisartigen Dermatitis“ bei Hautgruppe 1 durchschnittlich erst 28 Wochen nach dem Transplantationszeitpunkt in Erscheinung traten (Spannweite: 5 – 78 Wochen).

Bis auf die CyA-bedingte Gingivahyperplasie wurden bei den untersuchten Kindern keine Mundschleimhautveränderungen beobachtet.

Nach **Braun-Falco (1997)** sind therapeutische Knochenmark- bzw. Thymustransplantationen, maternofetale Transfusionen bei einem Fetus mit Immundefizienz und Transfusionen von nichtbestrahlten Blut- bzw. Blutbestandteilen bei immunsupprimierten Patienten Voraussetzungen zur Entwicklung einer GvHD.

Eine Organverpflanzung schließt das Übertragen von Lymphozyten oder lymphatischen Gewebe auf den Empfänger mit ein und kann eine Organtransplantation im Sinne der GvHD komplizieren, wie es bei den HTX-Kindern mit „neurodermitisartigen Dermatitis“ angenommen wird.

Es ist sinnvoll, das klinische Syndrom GvHD bei den HTX-Kindern auch nach histopathologischen Gesichtspunkten im Rahmen von Biopsien hin zu untersuchen, um den Befund auf diese Weise absichern zu können, was in dieser Studie aufgrund der bereits bestehenden Belastung durch die Herzoperation unterlassen wurde.

Bei späteren, eventuell notwendigen Eingriffen, wie Tonsillektomie, die in Vollnarkose durchgeführt werden, soll in Einzelfällen zum Ausschluss einer GvHD-Reaktion an der Haut eine Probeexzision zur histopathologischen Untersuchung durchgeführt werden (4.6.6).

Ob durch die Immunsuppression mit Cyclosporin die Entwicklung einer GvHD indirekt begünstigt wird oder ob Cyclosporin über Mechanismen direkt die Entstehung einer GvHD fördert, bleibt im Augenblick solange nur Spekulation, bis weitere Untersuchungsergebnisse über das Auftreten „neurodermitisartiger Dermatitis nach Organtransplantation im ersten Lebensjahr bei immunkompromittierten Patienten“ vorliegen.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie sollte das Auftreten von „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von Cyclosporin A“ nach frühkindlicher Herztransplantation (HTX) im ersten Lebensjahr im Vergleich zu einer später transplantierten Kontrollgruppe und einer Gruppe ohne HTX, aber ähnlich großem kardiochirurgischen Eingriff, beschrieben werden.

Neben der Erhebung einer Allgemein- und Atopieanamnese konnte durch die klinisch-dermatologische Untersuchung einschließlich der Ermittlung des Schweregrades einer ND und dessen Atopiescores die Gesamtstichprobe aus Gruppe 1 mit $n = 27$ in 11 Patienten mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von Cyclosporin A“ differenziert werden.

Darüberhinaus stellte man den Eltern Fragebögen zur *Juckreizstärke*, dem *Kratzverhalten* und der *Beeinträchtigung des Wohlbefindens* ihrer Kinder zur Verfügung und erhielt bei 2 von 3 Antworten hochsignifikante Unterschiede bei den Patienten mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von Cyclosporin A“ im Vergleich zu den Patienten der anderen beiden Hautgruppen mit HTX im ersten Lebensjahr und anderen Hautveränderungen ohne „neurodermitisartige Dermatitis unter Gabe von Cyclosporin“, oder keinen Hautveränderungen.

Die Ergebnisse des zur Untersuchung von psychosozialen Belastungen der Eltern durch ihre neurodermitiskranken Kinder eingesetzten Fragebogens FEN deuten auf eine höhere psychische Belastung der Eltern durch die Kinder mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von Cyclosporin A“ hin im Vergleich zu den Testresultaten der übrigen beiden Hautgruppen, weil sich regelmäßig erhöhte Werte in allen Skalen des FEN bei den 11 Kindern mit einer „neurodermitisartigen Dermatitis unter Gabe von Cyclosporin A“ fanden.

Im Vergleich zu Eltern mit ausschließlich an ND erkrankten Kindern wurden bei den Eltern der HTX-Kinder mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von Cyclosporin“ niedrigere Werte in allen Skalen des FEN erreicht, was einen Hinweis darauf geben kann, dass Strategien zur Bewältigung einer Herztransplantation die psychischen Probleme bei ND innerhalb der Familie relativieren und minimieren.

Es ist nachvollziehbar, dass angesichts einer potentiell lebensbedrohlichen Herzerkrankung mit nachfolgender Transplantation die psychischen Probleme einer ND in den Hintergrund verlagert werden können.

Der IFN- γ -Mittelwert der Hautgruppe 1 unterschied sich signifikant von denen der übrigen Gruppen ($p < 0,05$).

Die übrigen Laborparameter IL-4, IgE, und ECP waren im Mittel nicht signifikant erhöht im Vergleich zu Hautgruppe 3. Der Mittelwert der Eosinophilen war in Hautgruppe 1 mit 0,55 Giga/l erhöht, während in Hautgruppe 2 und 3 Werte von 0,3 Giga/ l und 0,28 Giga/ l erreicht wurden. Die Eosinophilen-Mittelwerte waren analog denen des IL-4, IgE und ECP nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,22$).

Aufgrund der Fälle mit „neurodermitisartiger Dermatitis unter Gabe von Cyclosporin A“ bei den HTX-Kindern liegt die Durchführung einer multizentrischen Untersuchung des entsprechenden Patientenguts in dem Sinne nahe, dass man weitere dermatologische Untersuchungen in mehreren kinderkrankologischen Zentren anstreben sollte, um sowohl breitere Vergleiche zu haben als auch statistisch gesehen eine größere Anzahl von direkt Betroffenen zu erreichen.

Eine Graft-versus-host-Erkrankung durch Verpflanzung fremden Gewebes als Auslöser der juckenden Hauterscheinungen, die bereits als Hautkomplikation von **Euvrard et al. (1999)** beschrieben wurde, sollte nach Möglichkeit durch Hautbiopsien zu einem geeigneten Zeitpunkt (vgl. Kapitel 4.6.6) ausgeschlossen werden.

Weitere dermatologische Komplikationen bei Organtransplantierten sind z.B. von **Parker (1990)** beschrieben worden.

Es gibt jedoch im Augenblick differentialdiagnostisch keinen Hinweis darauf, dass andere Hautkomplikationen als ND und GvHD maßgeblich eine Rolle bei den 11 HTX-Kindern der Gruppe 1 spielen.

Aufgrund der Klinik und den angewandten Diagnosekriterien kann im Augenblick jedoch in erster Linie von der Diagnose einer ND ausgegangen werden.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist unklar, warum es trotz Gabe von Cyclosporin A, in der Regel in einer höheren Dosis als bei schwerer ND empfohlen, zum Auftreten der Hautveränderungen kommt.

8. Literaturverzeichnis

- Abadia Molina F, Burrows N P, Russel Jones R, Terenghi G, Polak J M. Increased sensory neuropeptides in nodular prurigo: a quantitative immunohistochemical analysis. *Br J Dermatol.* 1992;127:344-351
- Akdis C A, Akdis M, Trautmann A, Blaser K. Immune regulation in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol.* 2000;12:641-646
- Akdis M, Akdis C A, Weigl L, Disch R, Blaser K. Skin-homing, CLA⁺ memory T cells are activated in atopic dermatitis and regulate IgE by an IL-13-dominated cytokine pattern. IgG4 counter-regulation by CLA⁻ memory T cells. *J Immunol.* 1997;159:4611-4619
- Allen K & Haaris F. Elimination of a child's excessive scratching by training the mother in reinforcement procedures. *Behav Res Therapy.* 1966;4:79-84
- Altmeyer P, Dirschka T, Hartwig R (Hrsg.). *KLINIKLEITFADEN DERMATOLOGIE*. 1. Auflage. Gustav Fischer Verlag Ulm, Stuttgart, Jena, Lübeck. 1998.
- Bär H J & Kuypers B R M. Behavior therapy in dermatological practice. *Brit J Dermatol.* 1973;88:591-598
- Baron F, Gothot A, Salmon J-P, Hermanne J-P, Pierard G E, Fillet G, Beguin Y. Clinical course and predictive factors for cyclosporin-induced autologous graft-versus-host disease after autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Brit J Haematol.* 2000;111:745-753
- Bauer J, Dapper F, Kroll J, Knothe C, Bohle R M, Thul J, Hagel K J, Stastny B, Will J, Krämer U, Michel-Behnke I, Schranz D. Herztransplantation bei Neugeborenen und Säuglingen. *Deutsches Ärzteblatt.* 1997;94:3178-3182
- Berth-Jones J, Graham-Brown R A, Marks R, Camp R D, English J S, Freeman K, Holden C A, Rogers S C, Oliwiecki S, Friedmann P S, Lewis-Jones M S, Archer C B, Adriaans B, Douglas W S, Allen B R. Long term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1997;136:76-81
- Böddiker KW & Böddiker M. Verhaltenstherapeutische Ansätze bei der Behandlung des endogenen Ekzems unter besonderer Berücksichtigung des zwanghaften Kratzens. In: K.Bosse & P. Hünecke (Hrsg.) *Psychodynamik und Soziodynamik bei Hautkranken*. Göttingen 1976: Vandenhoeck & Ruprecht
- Böhm I, Bauer R. Th 1-Zellen, Th 2-Zellen und atopische Dermatitis. *Der Hautarzt.* 1997;48:223-227
- Borres M P, Einarsson R, Björkstén B. Serum levels of interleukin-4, soluble CD23 and IFN γ in relation to the development of allergic disease during the first 18 months of life. *Clin exp all.* 1995;25:543-548
- Borres M P, Odelram H, Irander K, Kjellman N-I M, Björkstén B. Peripheral blood eosinophilia in infants at 3 months of age is associated with subsequent development of atopic disease in early childhood. *J all clin imm.* 1995;95:694-698

- Bosse K & Hünecke P. Der Juckreiz des endogenen Ekzematikers. *Münchener Med Wochenschrift*. 1981;123:1013-1016
- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY et al. Indirect evidence of bronchial inflammation assessed by titration of inflammatory mediators in BAL fluid of patients with asthma. *J All Clin Immunol*. 1991;88:649-660
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH (Hrsg.) *Dermatologie und Venerologie*. 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg, New York 1997: Springer-Verlag
- Brocq L, Jacquet L. Notes pour servir à l'histoire des neurodermites. *Ann Dermatol Syphiligr*. 1891;2:97, 193
- Buser K, Werner S, Volk P. Krankheit und soziale Lage, Sonderfall Neurodermitis. *Gesundheitswesen*. 1998;60:311-316
- Buske-Kirschbaum A, Geiben A, Hellhammer D. Psychobiological aspects of atopic dermatitis: an overview. *Psychother Psychosom*. 2001;70:6-16
- Cataldo M, Varni J, Russo D & Estes S. Behavior Therapy Techniques in Treatment of Exfoliative Dermatitis. *Arch Dermatol*. 1980;116:919-922
- Czech W, Krutmann J, Schöpf E, Kapp A. Serum eosinophil cationic protein (ECP) is a sensitive measure for disease activity in atopic dermatitis. *Brit j dermatol*. 1992;126:351-355
- Dapper F, Bauer J, Kroll J, Zickmann B, Bohle RM, Hagel K J, Schranz D. Clinical experience with heart transplantation in infants. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998;14:1-6
- Del Prete G, Maggi E, Parronchi P, Chretien I, Tiri A, Macchia D, Ricci M, Banchereau J, De Vries J, Romagnani S. IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced in vitro by human T cell clones and their supernatants. *J Immunol*. 1988;140:4193-4198
- Diepgen TL, Sauerbrei W, Fartasch M. Development and validation of diagnostic scores for atopic dermatitis incorporating criteria of data quality and practical usefulness. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:1031-1038
- Dolen J, Mathur A. Undetectable interferon- α serum levels in a patient with atopic dermatitis. *J interferon cytok res*. 1995;15:973-975
- Drolet BA, Peterson JS, Esterly NB. Graft-versus-host disease after solid organ transplantation. In: Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A (Eds.), *Skin diseases after organ transplantation*. 204-208. John Libbey Eurotext Paris 1998
- Ehlers A, Stangier U, Gieler U. Treatment of atopic dermatitis. A comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. *J Consult Clin Psychol*. 1995;63:624-635
- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Complications cutanées après greffe d'organe solide. *Presse Med*. 1999;33:1833-1838
- Farmer E R. Why a skin biopsy ? *Arch Dermatol*. 2000;136(6):779-780
- Fartasch M, Abeck D, Werfel T, Diepgen T, Schmid-Ott G, Ring J, Gieler U. Aktueller Stand des interdisziplinären Modellprojektes „Neurodermitis-Schulung für Kinder und Jugendliche“. *Hautarzt*. 2000;51:299-301
- Faulds D, Goa K L, Benfield P. Cyclosporin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs*. 1993;45:953-1040

- Faulstich M E, Williamson D, Duchmann E G, Conerly S L, Brantley P.
Psychophysiological analysis of atopic dermatitis. *J Psychosom Res.*
1985;29:415-417
- Fegert JM und die MAS Gruppe, Gibt es frühe Verhaltensauffälligkeiten bzw.
Belastungen der Mutter-Kind-Beziehung bei Neurodermitis ? 1995
- Fitzpatrick T B: Fitzpatrick's DERMATOLOGY IN GENERAL MEDICINE. Fifth
Edition, Mc Graw-Hill, New York. 1999
- Forrest S, Dunn K, Elliott K, Fitzpatrick E, Fullerton J, McCarthy M, Brown J, Hill
D, Williamson R. Identifying genes predisposing to atopic eczema. *J All Clin
Immunol.* 1999;104(5):1066-1070
- Frederich B. Neurodermitis oder die Überwindung der gelernten Hilflosigkeit. *Der
Kassenarzt.* 1995;22:36-50
- Furue M, Koga T, Yamashita N. Soluble E-selectin and eosinophil cationic protein
are distinct serum markers that differentially represent clinical features of
atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1999;140(1)67-72
- Gieler U, Stangier U, Braehler E. *Hauterkrankungen in psychologischer Sicht.*
Hogrefe 1993, Göttingen
- Gieler U & Stangier U. Kapitel 79, DERMATOLOGIE in: Psychosomatische
Medizin/ Uexküll. Adler R H, Herrmann J M, Köhle K, Schonecke O W,
Uexküll Th von, Wesiack W (Hrsg.). 5. Auflage, Urban & Schwarzenberg
München, Wien, Baltimore. 1996
- Gieler, Bräuer, Freiling. *Neurodermitis.* Edition medpharma. Stuttgart 1994
- Gil K M, Keefe F J, Sampson H A, McGaskill C C, Rodin J, Crisson J E. The
relation of stress and daily environment to atopic dermatitis symptoms in
children. *J Psychosom Res.* 1987;31:637-684
- Gil K M, sampson H A. Psychological and social factors of atopic dermatitis.
Allergy. 1989;44:84-89
- Grewe M, Bruijnzeel-Koomen C A F M, Schöpf E, Thepen T, Langeveld-Wildschut
A G, Ruzicka T, Krutmann J. A role for Th1 and Th2 cells in the
immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today.* 1998;19(8):359-
361
- Grewe M, Gyufku K, Schopf K, Krutman J. Lesional expression of interferon-
gamma in atopic eczema. *Lancet.* 1994;343:25-26
- Grewe M, Vogelsang K, Ruzicka T, Stege H, Krutmann J. Neurotrophin-4
production by human epidermal keratinocytes: increased expression in atopic
dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2000;114:1108-1112
- Guarneri B, Califano L, Cannavo S P, Vaccaro M. Cyclosporin A treatment of severe
atopic dermatitis in a child. *Pediatr Dermatol.* 1994;11(2):186
- Gupta M A, Gupta A K, Schork N J, Ellis C N. Depression modulates pruritus
perception: A study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic
idiopathic urticaria. *Psychosom Med.* 1994;56:36-40
- Hamid Q, Naseer T, Minshall E M, Song Y L, Boguniewicz M, Leung D Y. *J All
Clin Immunol.* 1996;98:225-231
- Hanifin J M, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta dermatol
venereol (Stockh).* 1980;Suppl 92:44-47

- Heijden van der F, Wierenga E A, Bos J D, Kapsenberg J L. High frequency of IL-4 producing CD4+ allergen-specific T lymphocytes in atopic dermatitis lesional skin. *J Invest Dermatol.* 1991;97:389-394
- Herold G (Hrsg.). *Innere Medizin* 2000
- Jensen P, Clausen O P F, Geiran O, Simonsen S, Relbo A, Hansen S, Langeland T. Cutaneous complications in heart transplant recipients in Norway 1983-1993. *Acta Derm Venerol (Stockh).* 1995;75:400-403
- Johnson M L, Farmer E R. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:369-392
- Jordan J M, Whitlock F A. Atopic dermatitis, anxiety and conditioned scratch responses. *J Psychosom Res.* 1974;18:297-299
- Jung E G . *Dermatologie.* 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. Hippokrates Stuttgart 1998
- Jung T, Moessner R, Dieckhoff K, Heidrich S, Neumann C. Mechanisms of deficient interferon-gamma production in atopic diseases. *Clin Exp All.* 1999;29:912-919
- Kahan B D. Cyclosporine. *New Engl J Med.* 1989;321:1725-1738
- Kapp A. Die Rolle eosinophiler Granulozyten für die Pathogenese der atopischen Dermatitis/Neurodermitis. *Hautarzt.* 1993;44:432-436
- Kapp A. Zur Rolle der Zytokine in der Pathogenese der atopischen Dermatitis. *Allergologie.* 1991;8:291-297
- Kapp A, W.Czech, J. Krutmann. E. Schöpf: Eosinophil cationic protein (ECP) in sera of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:555-557
- Kato Y, Fujisawa T, Terada A, Iguchi K, Kamiya H. Mechanisms of eosinophil cationic protein release in the serum: role of adhesion molecules. *Int Arch All Immunol.* 1999;120 Suppl 1:60-64
- Kawashima T, Noguchi E, Arinami T, Yamakawa-Kobayashi K, Nakagawa H, Otsuka F, Hamaguchi H. Linkage and association of an interleukin-4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. *J Med Genet.* 1998;35(6):502-504
- King R M, Wilson G V. Use of a diary technique to investigate psychosomatic relations in atopic dermatitis. *J Psychosom Res.* 1991;35:697-706
- Klupal R, Osterhoff B, Wang B, Kinet J P, Maurer D, Stingl G. The high-affinity receptor for IgE is the predominant IgE-binding structure in lesional skin of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol.* 1997;108:336-342
- Koblenzer C S & Koblenzer P. Chronic intractable atopic eczema. Its occurrence as a physical sign of impaired parent-child relationships and psychologic developmental arrest: improvement through parent insight and education. *Arch Dermatol.* 1988;124:1673-1677
- Koning H, Neijens H J, Baert M R, Oranje A P, Savekoul H F. T cells subsets and cytokines in allergic and non-allergic children. II. Analysis of IL-5 and IL-10 mRNA expression and protein production. *Cytokine.* 1997;9(6):427-436
- Kristjánsson S, Shimizu T, Strannegård IL, Wennergren G. Eosinophil cationic protein, myeloperoxidase and tryptase in children with asthma and atopic dermatitis. *Ped all imm.* 1994;5:223-229

- Langfeldt, H P & Luys, K. Mütterliche Erziehungseinstellung, Familienklima und Neurodermitis bei Kindern – eine Pilotstudie. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie*. 1993;2:36-41
- Lazarus, R.S. & Folkman, S. *Stress appraisal and coping*. Mc Graw-Hill, New York 1984.
- Lee Y A, Wahn U, Kehrt R, Tarani L, Businco L, Gustafsson D, Andersson F, Oranje A P, Wolkertstorfer A, Berg A V, Hoffmann U, Kuster W, Wienker T, Ruschendorf F, Reis A. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet*. 2000;26(4):470-473
- Leiferman KL. A current perspective on the role of eosinophils in dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:1101-1112
- Leiferman KM, Ackerman S J, Sampson H A, Haugen H S, Venencie P Y, Gleich G J. *N Engl J Med*. 1985;313:282-285
- Leung DY. Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J All Clin Immunol*. 1995;96(3):302-318
- Leung DYM. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J All Clin Immunol*. 1999;104:S99-108
- Mai F M. Graft and donor denial in heart transplant recipients. *Am J Psych*. 1986;143:1159-1161
- Matsumoto T, Miike T, Yamaguchi K, Murakami M, Kawabe T, Yodoi J. Serum levels of soluble IL-2 receptor, IL-4 and IgE-binding factors in childhood allergic diseases. *Clin exp imm*. 1991;85: 288-292
- Millane T A, Jennison S H, Mann J M, Holt D W, Mc Kenna W J, Camm A J. Myocardial magnesium depletion associated with prolonged hypomagnesemia: a longitudinal study in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:806-812
- Mosmann T R, Cherwinski H et al. Two types of murine helper T cell clone. *J immunol*. 1986;136:2348-2357
- Münzel K, Schandry R. Atopisches Ekzem: Psychophysiologische Reaktivität unter standardisierter Belastung. *Hautarzt*. 1990;41:606-611
- Nakato H, Wakazono Y, Bessho R, Higaki Y, Mikawa H. Serum ECP level of infants of atopic dermatitis. *Aerugi*. 1995;44:540-546
- Nakazawa M, Sugi N, Kawaguchi H et al. Predominance of type 2 cytokine-producing CD4 and CD8 cells in patients with atopic dermatitis. *J All Clin Immunol*. 1997;99:673-682
- Nash D, Sutton R, Friday G, Kocoshis S, Webber S. Allergic disease in pediatric heart transplant recipients. *J All Clin Immunol*. Abst 2000;104:342-343
- Neuser J. Indikation von Psychotherapie bei Organtransplantierten – Einige grundsätzliche Überlegungen. In: *JAHRBUCH DER MEDIZINISCHEN PSYCHOLOGIE 13*, Eds Koch U, Neuser J, Hogrefe Verlag für Psychologie. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle. 1997
- Nishimoto M, Numahara T, Nakashima K, Yoshida T. Peripheral eosinophil counts relates the improvement of the skin lesions of atopic dermatitis patients more sensitive than serum eosinophil cationic protein. *Aerugi*. 1998;47:591-596
- Norwood W I, Lang P. Physiologic repair of aortic atresia – hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med*. 1983;308:23-26

- Parker C. Skin lesions in transplant patients. *Dermatol Clin.* 1990;8(2):313-325
- Pena J M, Rubira N, Botey J, Rodrigo M J, Alonso R, Eseverri JL, Marin A, Ras RM. Effect of conditions in obtaining blood samples for ECP testing in children. *All Immunol Paris.* 1996;28:39-43
- Pène J, Chretien I, Rousset F, et al. Modulation of IL-4 induced human IgE production in vitro by IFN- γ and IL-5: the role of soluble CD 23 (sCD 23). *J Cell Biochem.* 1989;39:253-264
- Pène J, Rousset F et al. Interleukin 5 enhances interleukin 4-induced IgE production by normal human B cells. The role of soluble CD23 antigen. *Eur j imm.* 1988;18:929-935
- Picker L J, Michie S A, Rott L S, Butcher E C. A unique phenotype of skin associated lymphocytes in humans: preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T-cells at cutaneous sites. *Am J Pathol.* 1990;136:1053-1061
- Pines D. Skin communication. Early skin disorders and their effect on transference and counter transference. *Int J Psycho-Analysis.* 1980;61:315-323
- Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch* 257. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin, New York 1994
- Pucci N, Lombardi E, Novembre E, Farina S, Bernardini R, Rossi E, Favilli T, Vierucci A. Urinary eosinophil protein X and serum eosinophil cationic protein in infants and young children with atopic dermatitis: correlation with disease activity. *J All Clin. Immunol.* 2000;105:353-357
- Rajka G. Atopic dermatitis. Correlation of environmental factors with frequency. *Int J Dermatol.* 1986;25(5):301-304
- Rajka G, Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta dermatol venereol (Stockh).* 1989;Suppl 144:13-14
- Rajka G. Atopic dermatitis. W.B. Saunders, London, 1975
- Reijssen van F C, Bruijnzeel-Koomen C A, Kalthoff F S, Maggi E, Romagnani S, Westland J K, Mudde G C. *J All Clin Immunol.* 1992;90(2):184-193
- Reinhold U, Pawelec G, Wehrmann W, Kukel S, Oehr P, Kreysel H-W. Cytokine release from cultured peripheral blood mononuclear cells of patients with severe atopic dermatitis. *Acta dermatol venereol (Stockh).* 1989;69:497-502
- Reinhold U, Wehrmann W, Kukel S, Kreysel H W. Evidence that defective interferon-gamma production in atopic dermatitis patients is due to intrinsic abnormalities. *Clin exp immunol.* 1990;79:374-379
- Ring J. Neurodermitis. Expertise zur gesundheitlichen Versorgung und Vorsorge bei Kindern mit atopischem Ekzem. Im Auftrag des Bundesministers für Gesundheit. Ring J und Behrendt H (Eds.). Eco med Verlag 1998
- Romagnani S. Human Th1 and Th2 subsets: doubt no more. *Imm Today.* 1991;12:256-257
- Rousset F et al. Shifts in interleukin-4 and interferon- γ production by T cells of patients with elevated serum IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE synthesis. *J all clin imm.* 1991;87:58-69
- Sanderson C J. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood.* 1992;79:3101-3109

- Santamaria Babi L F, Moser R, Perez Soler MT, Picker L J, Blaser K, Hauser C. The migration of skin-homing T-cells across cytokine-activated human endothelial cell layers involves interaction of the cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), the very late antigen (VLA-4) and the lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1). *J Immunol.* 1995;154:1543-1550
- Seelig H P, Seelig R, Stockinger K (Hrsg.). Untersuchungsprogramm: Normwerte, Indikationen, Probenvorbereitung, Materialversand. Privates Institut für Immunologie und Molekulargenetik GmbH, Karlsruhe 1991.
- Siewert R. (Hrsg.) Chirurgie. 6. komplett überarbeitete Auflage. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg. 1998
- Simon M R, Cooper K D, Norris R B, Blok B, King C L. Antigen presenting cell-independent cytokine and spontaneous in vitro IgE production in patients with atopic dermatitis: increased interferon-gamma production and lack of effects of in vivo low-dose interferon-gamma treatment. *J All Clin Immunol* 1995;96:84-91
- Solomon, S R & Gagnon, C. Mother and child characteristics and involvement in dyads in which very young have eczema. *J Dev Behav Ped.* 1987;8:213-220
- Sowden J M, Berth-Jones J, Ross J S, Motley R J, Marks R, Finlay A Y et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet.* 1991;338:137-140
- Spergel J M, Mizoguchi E, Oettgen H, Bhan A K, Geha R S. Roles of Th1 and Th2 cytokines in a murine model of allergic dermatitis. *J Clin Invest.* 1999;103:1103-1111
- Stangier U, Ehlers A, Gieler U. Fragebögen zur Bewältigung von Hautkrankheiten. Testmanual Hogrefe-Verlag 1996
- Stangier U, Eschstruth J & Gieler U. Chronische Hautkrankheiten: Psychophysiologische Aspekte und Krankheitsbewältigung. Verhaltenstherapie & Psychosoziale Praxis. 1987;3:349-368
- Stangier U, Gieler U, Ehlers A. Neurodermitis bewältigen, Verhaltenstherapie, Dermatologische Schulung, Autogenes Training. Therapiemanual des Marburger Gruppenprogramms; Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1996
- Stein M, Feldman E, Seiter K, Chiao J W, Goff H, Baskind P, Beer M, Ahmed T. Cyclosporine-induced autologous graft-versus-host disease in patients with acute myeloid leukemia undergoing non-myeloablative chemotherapy without progenitor cell reinfusion. *Bone Marrow Transpl.* 1999;24:1073-1077
- Strauß B et al. Psychosozialer und neuropsychologischer Status nach Herztransplantation: Eine katamnestiche Studie. In: JAHRBUCH DER MEDIZINISCHEN PSYCHOLOGIE 13, Eds Koch U, Neuser J. Hogrefe Verlag für Psychologie. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle. 1997
- Sugai T, Sakiyama Y, Matumoto S. Eosinophil cationic protein in peripheral blood of pediatric patients with allergic diseases. *Clin exp all.* 1992;22:275-281
- Taha R A, Minshall E M, Leung D Y, Boguniewicz M, Luster A, Muro S, Toda M, Hamid Q A. *J All Clin Immunol.* 2000;105:1002-1007
- Tang M L K, Kemp A S, Varigos G. IL-4 and interferon-gamma production in children with atopic disease. *Clin exp imm.* 1993;92:120-124

- Thepen T, Langeveld-Wildschut E G, Bihari I C, van Wichen D F, van Reijssen F C, Mudde G C, Bruijnzeel-Koomen C A. *J All Clin Immunol*. 1996;97:828-837
- Traenckner I, Hölscher K, Abeck D, Berger M, Ring J. Die Behandlung des atopischen Ekzems in interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen Dermatologie und Psychosomatik. *Hautarzt*. 1996;47:628-633
- Tsicopoulos A, Hamid Q, Haczku A, Jacobson M R, Durham S R, North J, Barkans J, Corrigan C J, Meng Q, Moqbel R, et al. Kinetics of cell infiltration and cytokine messenger RNA expression after intradermal challenge with allergen and tuberculin in the same atopic individuals. *J All Clin Immunol*. 1994;94(4):764-72
- Tsuda S, Kato K, Miyasato M, Sasai Y. Eosinophil involvement in atopic dermatitis as reflected by elevated serum levels of eosinophil cationic protein. *J dermatol*. 1992;19:208-213
- Werfel T, Morita A, Grewe M, Renz H, Wahn U, Krutmann J, Kapp A. *J Invest Dermatol*. 1996;107:871-876
- Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bieber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol*. 1996;106:446-453
- Wonigeit K. Immunsuppression bei Organtransplantation. *Internist*. 1996;37:229-239
- Wüthrich B Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann All Asthma Immunol*. 1999;83:464-70
- Wüthrich B. Neurodermitis atopica. *Wien Med Wochenschr*. 1989;139:156-165
- Yamamoto S, Hamasaki Y, Ishii E, Ichimaru T, Miyazaki S. Unbalanced production of interleukin-5 and interleukin-2 in children with atopic dermatitis. *Ann All Asthma Immunol*. 1997;78:517-523
- Zhou Y, Barnett M J, Rivers J K. Clinical significance of skin biopsies in the diagnosis and management of graft-vs-host disease in early postallogeic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol*. 2000;136:717-721

Liebe Eltern,

da bei einigen herzoperierten bzw. -transplantierten Kindern Hautveränderungen auftreten, führen wir im Zusammenhang mit der Nachkontrolle Ihres Kindes in der Herzsprechstunde Untersuchungen durch, die möglicherweise weitere wichtige Daten zur Aufklärung der Ursachen dieser Erscheinungen geben können. Wir möchten Sie deshalb dringend bitten, die Fragebögen vollständig auszufüllen. Im voraus bedanken wir uns für Ihre Mitarbeit.

Persönliche Angaben der Eltern (jeweils Vater und/oder Mutter) :Vater**1 Herkunftsland**

- ¹() Deutschland: alte Bundesländer
²() Deutschland: neue Bundesländer
³() Dt. Übersiedler/Spätaussiedler
⁴() Europa (einschließlich Türkei)
⁵() Nicht-Europäisch (Asien, Afrika, Australien und Ozeanien, Amerika)
⁶() staatenlos

3 Höchster Schulabschluß

- ¹() noch in der Schule
²() Sonderschulabschluß
³() Hauptschulabschluß
⁴() Realschule/Mittlere Reife
⁵() Abitur/Fachhochschulreife
⁶() ohne Abschluß
⁷() sonstiger Abschluß

5 Höchster Berufsabschluß

- ¹() noch in Berufsausbildung
²() Lehre
³() Meister/Fachschule
⁴() Fachhochschule/Universität
⁵() ohne Abschluß
⁶() sonstiger Abschluß

7 Welchen Beruf haben Sie erlernt ? _____

Wenn noch in Berufsausbildung: Welche Ausbildung (Lehre/Studium) absolvieren Sie gerade ?

9/ 10 Jetzige/letzte Berufstätigkeit

- ¹() Arbeiter
²() Facharbeiter
³() einfacher mittlerer Angestellter, Beamter
⁴() höherer Angestellter, Beamter
⁵() Selbständiger
⁶() Auszubildender, Umschüler
⁷() Schüler, Student
⁸() Hausmann
⁹() Rentner
¹⁰() ohne Beruf
¹¹() sonstiges

13 Erwerbstätigkeit

- ¹() voll erwerbstätig
²() teilzeitbeschäftigt
³() nicht erwerbstätig (in Ausbildung, Haus-

Mutter**2 Herkunftsland**

- ¹() Deutschland: alte Bundesländer
²() Deutschland: neue Bundesländer
³() Dt. Übersiedlerin/Spätaussiedlerin
⁴() Europa (einschließlich Türkei)
⁵() Nicht-Europäisch (Asien, Afrika, Australien und Ozeanien, Amerika)
⁶() staatenlos

4 Höchster Schulabschluß

- ¹() noch in der Schule
²() Sonderschulabschluß
³() Hauptschulabschluß
⁴() Realschule/Mittlere Reife
⁵() Abitur/Fachhochschulreife
⁶() ohne Abschluß
⁷() sonstiger Abschluß

6 Höchster Berufsabschluß

- ¹() noch in Berufsausbildung
²() Lehre
³() Meister/Fachschule
⁴() Fachhochschule/Universität
⁵() ohne Abschluß
⁶() sonstiger Abschluß

8 Welchen Beruf haben Sie erlernt ? _____

Wenn noch in Berufsausbildung: Welche Ausbildung (Lehre/Studium) absolvieren Sie gerade ?

11/12 Jetzige /letzte Berufstätigkeit

- ¹() Arbeiterin
²() Facharbeiterin
³() einfache mittlere Angestellte, Beamtin
⁴() höhere Angestellte, Beamtin
⁵() Selbständige
⁶() Auszubildende, Umschülerin
⁷() Schülerin, Studentin
⁸() Hausfrau
⁹() Rentnerin
¹⁰() ohne Beruf
¹¹() sonstiges

14 Erwerbstätigkeit

- ¹() voll erwerbstätig
²() teilzeitbeschäftigt
³() nicht erwerbstätig (in Ausbildung, Haus-

-Fortsetzung Bogen 1-

Vater

mann, Rentner)
4 () arbeitslos

15 Ihr Familienstand

1 () ledig
2 () verheiratet
3 () getrenntlebend
4 () geschieden
5 () verwitwet

Wenn Sie je geheiratet haben:

17 Wie häufig haben Sie geheiratet ?

Falls Sie mehr als einmal geheiratet haben, beziehen sich die folgenden Fragen auf ihre zuletzt geschlossene Ehe:

In welchem Jahr war die Eheschließung ? 19__

In welchem Jahr wurde Ihre Partnerin geboren ? 19__

Welchen Beruf übt(e) Ihre Partnerin aus ?

Falls Sie geschieden sind: Wann war das Jahr der

Scheidung ? 19__

Falls Sie verwitwet sind: Wann ist Ihre Partnerin gestorben ? 19__

19 Haben Sie zur Zeit eine Partnerin ?

ja nein

21/ 22 Kinderzahl:

Wohnsituation

25/ 26 Bitte geben Sie die Anzahl der Personen an, die mit Ihnen im selben Haushalt leben: _____

29/ 30/ 31 Bitte geben Sie alle Personen an, die mit Ihnen im selben Haushalt leben:

1 () allein lebend
2 () mit Partnerin
3 () mit eigenen Kindern
4 () mit Eltern/teil
5 () mit Schwiegereltern/teil
6 () mit sonstigen Verwandten
7 () in einer Wohngemeinschaft
8 () in einer Institution: Heim, Altenheim etc.
9 () sonstiges

Mutter

frau, Rentnerin)
4 () arbeitslos

16 Ihr Familienstand

1 () ledig
2 () verheiratet
3 () getrenntlebend
4 () geschieden
5 () verwitwet

Wenn Sie je geheiratet haben:

18 Wie häufig haben Sie geheiratet ?

Falls Sie mehr als einmal geheiratet haben, beziehen sich die folgenden Fragen auf ihre zuletzt geschlossene Ehe: In welchem Jahr war die Eheschließung ? 19__

In welchem Jahr wurde Ihr Partner geboren ? 19__

Welchen Beruf übt(e) Ihr Partner aus ?

Falls Sie geschieden sind: Wann war das Jahr der

Scheidung ? 19__

Falls Sie verwitwet sind: Wann ist Ihr Partner gestorben ? 19__

20 Haben Sie zur Zeit einen Partner ?

ja nein

23/ 24 Kinderzahl:

Wohnsituation

27/ 28 Bitte geben Sie die Anzahl der Personen an, die mit Ihnen im selben Haushalt leben: _____

32/ 33/ 34 Bitte geben Sie alle Personen an, die mit Ihnen im selben Haushalt leben:

1 () allein lebend
2 () mit Partner
3 () mit eigenen Kindern
4 () mit Eltern/teil
5 () mit Schwiegereltern/teil
6 () mit sonstigen Verwandten
7 () in einer Wohngemeinschaft
8 () in einer Institution: Heim, Altenheim etc.
9 () sonstiges

Wie stark war in den letzten 2 Wochen nach Ihrem Eindruck der Juckreiz ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
() () () () () () () () () () ()
kein leicht schwer unerträglich

Wie stark war in den letzten 2 Wochen nach Ihrem Eindruck das Kratzen ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
() () () () () () () () () () ()
kein leicht schwer unerträglich

Wie stark fühlt Ihr Kind sich nach Ihrem Eindruck durch die Neurodermitis beeinträchtigt ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
() () () () () () () () () () ()

15 | 16 |

17 | 18 |

19 | 20 |

21 | 22 | 23 | 24 |

25 | 26 | 27 | 28 |

29 | 30 | 31 | 32 |

33 | 34 |

35 | 36 |

37 | 38 |

39 | 40 |

Fragebogen für Eltern von neurodermitiskranken Kindern (FEN)

Auf den folgenden Seiten finden Sie eine Reihe von Äußerungen über verschiedene Gesichtspunkte, die sich auf die Belastungen beziehen, die durch die Neurodermitis Ihres Kindes für Sie entstehen könnten. Wir interessieren uns für das Ausmaß, in dem diese Äußerungen auf Sie persönlich zutreffen. Der Fragebogen befaßt sich mit Ihrer eigenen, persönlichen Meinung. Es gibt keine „falschen“ oder „richtigen“ Antworten!

Bitte kreuzen Sie *bei jeder Aussage* eine Zahl an und lassen Sie keine Frage aus.

- Dabei bedeutet:
- 1 = überhaupt nicht zutreffend
 - 2 = kaum zutreffend
 - 3 = ziemlich zutreffend
 - 4 = stark zutreffend
 - 5 = sehr stark zutreffend

Beispiel:

Sie leiden stark unter der Neurodermitis Ihres Kindes. Sie kreuzen dann bitte an:

Ich leide unter der Neurodermitis meines Kindes. 1 2 3 ☒ 5

Bitte lesen Sie die Aussagen sorgfältig, aber verbringen Sie nicht zuviel Zeit bei den einzelnen Punkten. Ihre erste Antwort ist die beste!

Bitte lassen Sie keine Äußerung aus. Kreuzen Sie im Zweifelsfall die Antwort an, die *am ehesten* zutrifft.

Möglicherweise werden Ihnen einige Fragen unwichtig oder unnötig vorkommen. Wir möchten aber in diesem Fragebogen möglichst viele Gesichtspunkte ansprechen, auch solche, die vielleicht nicht für Sie persönlich, aber für andere Personen von Bedeutung sein können. Bitte haben Sie dafür Verständnis und versuchen Sie, jede Frage, so gut es geht, zu beantworten.

Die Auswertung der Antworten erfolgt selbstverständlich anonym.

	überhaupt nicht	kaum	ziemlich zutreffend	stark	sehr stark
1. Wenn ich mitbekomme, wie sich mein Kind kratzt, werde ich nervös.	1	2	3	4	5
2. Ich versuche oft, das Kind am Kratzen zu hindern.	1	2	3	4	5
3. Wenn ich feststelle, daß sich mein Kind kratzt, mache ich ihm Vorwürfe.	1	2	3	4	5
4. Durch die Hauterkrankung meines Kindes fühle ich mich oft nervös.	1	2	3	4	5
5. Es macht mich aggressiv, zu verfolgen, wie sich mein Kind aufkratzt.	1	2	3	4	5
6. Wegen des dauernden Kratzens werde ich dem Kind gegenüber manchmal richtig ärgerlich.	1	2	3	4	5
7. Ich beobachte oft mein Kind, um mitzubekommen, ob es sich kratzt.	1	2	3	4	5
8. Ich habe das Gefühl, mein Kind versucht manchmal, durch Kratzen mich zu provozieren.	1	2	3	4	5
9. Durch Kratzen versucht mein Kind manchmal, meine Aufmerksamkeit zu erreichen.	1	2	3	4	5
10. Ich habe immer wieder neue Behandlungsmethoden ausprobiert.	1	2	3	4	5
11. Durch die Hauterkrankung wird die ganze Familie mitbelastet.	1	2	3	4	5
12. Mein Kind ist wegen der Hauterkrankung weniger belastbar.	1	2	3	4	5
13. Wegen der Hauterkrankung gibt es oft Streit in der Familie.	1	2	3	4	5
14. Wegen der Hauterkrankung meines Kindes habe ich schon viele frustrierende Arztbesuche hinter mich gebracht.	1	2	3	4	5
15. Mein Kind braucht wegen der Hauterkrankung mehr Zuwendung als andere.	1	2	3	4	5
16. Mein Kind muß besonders viel gestreichelt werden.	1	2	3	4	5

	überhaupt nicht	kaum	ziemlich zutreffend	stark	sehr stark
17. Wegen der Hauterkrankung ist mein Kind verletzlicher als andere.	1	2	3	4	5
18. Wegen der Hauterkrankung versuche ich, mein Kind zu schützen.	1	2	3	4	5
19. Wegen der Hauterkrankung hab ich oft Angst um mein Kind.	1	2	3	4	5
20. Manchmal fühle ich mich von meinem Kind tyrannisiert.	1	2	3	4	5
21. Ich versuche, alle Aufregung für das Kind zu vermeiden, um Juckreiz zu verhindern.	1	2	3	4	5
22. Ich habe für die Behandlung der Hautkrankheit schon alles ausprobiert und habe das Gefühl, es hilft überhaupt nichts.	1	2	3	4	5

Bitte beantworten Sie zum Abschluß noch folgende Fragen:

1/ 2 Eigenes Alter: _____ Jahre 3 Eigenes Geschlecht: () männl. () weibl.

1 2 3

4/ 5 Alter des Kindes: _____ Jahre 6 Geschlecht des Kindes: () männl. () weibl.

4 5 6

7/ 8 Wann trat die Krankheit zum ersten Mal auf? Im Alter von _____ Monaten

7 8

Welche Körperteile sind zur Zeit befallen?

Wenn befallen, leicht oder stark

	¹ leicht ()	² stark ()
⁹ () Gesicht	()	()
¹⁰ () Hals	()	()
¹¹ () Hände	()	()
¹² () Arme	()	()
¹³ () Rumpf	()	()
¹⁴ () Beine	()	()

9

10

11

12

13

14

Erlanger Atopiekriterien zur Erkennung eines erhöhten Ekzemrisikos

Die Bewertung mit den jeweils angegebenen Punktzahl ist ein weiter zu überprüfender Vorschlag, bei unklaren/ schwachen Befunden kann auch nur die halbe Punktzahl vergeben werden. Nicht mit Punkten bewertete Kriterien können die Diagnose erhärten.

Untersucher:

Pat. Name / Nr.

Geschlecht männl. ☐ weibl. ☐ Alter in Jahren | | |

Klinische Diagnose: atopisches Ekzem: ja ☐ nein ☐
Gutachten: ja ☐ nein ☐

andere Diagnose(n):

	nein	ja	k.A.	Punkte	Bemerkungen:
Atopische Familienanamnese (Verwante 1. Grades)					
Ekzeme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	max. 2	wer:
Rhin/Asthma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	max. 1	wer:
Atopische Eigenanamnese					
Beugeneckzem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	(ohne Bewertung)	erstmalig mit Jahren zuletzt mit Jahren
Rhin./ Konjunkt.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1	erstmalig mit Jahren zuletzt mit Jahren
Asthma allergicum	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1	erstmalig mit Jahren zuletzt mit Jahren
Milchschorf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1	
Juckreiz verstärkt bei Schwitzen auf unbedeckter Haut	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3	
Textilunverträglichkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3	
Metallunverträglichkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1	Ohrlochstich ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
Photophobia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1	
Nahrungsmittelunverträglichkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-, -	

Atop. Minimalformen (anamn./klinisch)

	nein	ja	k.A.	Punkte
Xerosis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3
Ohrhagaden/-ekzem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2
sog. Dyshidrose / dyshidr. Handekzem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2
Pityriasis alba	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2
sog. Winterfuß / Pulp. sicca	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2
Brustwarzenekzem	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2
Perleche	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1

Pricktestungen: durchgeführt nein ☐ ja ☐

positive Allergene	Relevanz: nein	ja
1.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Atopische Stigmata

	nein	unklar	mäßig	stark	Punkte
Palmar Hyperlinearität	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	max. 2
Hertoghe Zeichen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	max. 2
sog. "Dirty neck"	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	max. 2
Keratosis pilaris	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	max. 1
Doppelte Lidfalte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-, -
periorbitale Verschattung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-, -
pelzmützenförm. Haaransatz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	-, -

Dermales Neurovegetativum

	nein	ja	k.A.	Punkte
Weißer Dermographismus (unbedeckte Haut)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3
Akrozyanose	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1

Laborwerte

	nein	ja	k.A.	Punkte
IgE über 150 U/ml	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1
über 400 U/ml	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2
positiver Phadiatop® (Inhalativer Atopietest)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1

Summe

Tabelle 1: Beurteilung der aufsummierten Atopie-Punkte (ohne Laboruntersuchungen). Die Beurteilung basiert auf einer Fall-Kontroll-Studie [6] an insgesamt 1056 Probanden. Angegeben sind die dabei in den Atopie-Punktbereichen beobachteten Anteile an Patienten mit atopischem Ekzem (AE) in Prozent.

Atopie-Pkt.	%-Anteil (AE)	Beurteilung
0-3	0	keine atopische Hautdiathese
4-7	5	atopische Hautdiathese unwahrscheinlich
8-9	34	atopische Hautdiathese unklar
10-14	78	atopische Hautdiathese
15-19	97	atopische Hautdiathese
über 20	100	atopische Hautdiathese

Erstkontakt-Protokoll

Patient Nummer 1 0 3 5

Name des Kindes:

Name der Eltern:

Adresse:

Alter: 4 | 5 | 6 | Monate

Geb:

Tel:

1 = hypoplastisches Linksherzsyndrom; 2 = andere Diagnosen

ja = 1; nein = 2

Diagnose: 7 ☐herztransplantiert: 8 ☐

Operationstermin:

erstes Auftreten der HE erst postoperativ: 9 ☐ wann (Datum):

vorher aufgetretene HE:

Milchschorf als Säugling

chronischer Verlauf (mind. 4 Wochen)

Pruritus

typische Ekzeme

positive Familienanamnese

Abstand zur OP 10 ☐ 11 ☐ 12 ☐ 13 ☐14 ☐15 ☐16 ☐17 ☐18 ☐Asthma 19 ☐Heuschnupfen 20 ☐andere schwerwiegende chronische Erkrankungen: 21 ☐akute Erkrankungen: 22 ☐z. Zt. andere Maßnahmen zur Behandlung der Hautveränderungen: 23 ☐andere postoperativ aufgetretene Komplikationen: 24 ☐1. ANAMNESE

1 = ja; 2 = nein

Erscheinungsfreiheit

25 ☐Zeitraum 26 ☐ 27 ☐ 28 ☐ Tage

Milchschorf als Säugling

29 ☐

Mundschleimhautveränderungen

30 ☐

Stillen:

31 ☐Zeitraum 32 ☐ 33 ☐ Woche(n)

ja = 1; nein = 2

allergologische Anamnese:

getestet 34 ☐

wann:

wo:

positive Ergebnisse: 35 ☐

-Fortsetzung Bogen 2-

Allergiepaß dabei: ☐ 36 1 = ja; 2 = nein

Erkältungskrankheiten:

1 keine 2 höchstens zweimal im Jahr 3 häufiger ☐ 37

Kinderkrankheiten: _____

Impfungen:

☐ 38 Tetanus ☐ 39 Polio ☐ 40 Masern/Mumps ☐ 41 Tuberkulose
☐ 42 Keuchhusten ☐ 43 Röteln ☐ 44 Diphtherie ☐ 45 Hepatitis B

Angaben

Hautinfektionen:

Verrucae ☐ 46 wenn ja, wo: _____
 Mollusca ☐ 47 wenn ja, wo: _____
 Herpes ☐ 48 wenn ja, wo: _____
 Pyodermien ☐ 49 wenn ja, wo: _____
 andere ☐ 50 wenn ja, wo: _____

sonstige Operationen (ohne Herz-OP): ☐ 51 _____

2. FAMILIENANAMNESE

Geschwister: ☒ 52 wenn ja, wie viele: 1= bis zu 9 Geschwister ; 2= über 9 Geschwister ☒ 53

Allergien/atopische Erkrankungen in der Familie:

☒ 54 1 = ja; 2 = nein

	Asthma	Rhinitis	Neurodermitis	Allergien
Vater	<input type="checkbox"/> 55	<input type="checkbox"/> 56	<input type="checkbox"/> 57	<input type="checkbox"/> 58
Mutter	<input type="checkbox"/> 59	<input type="checkbox"/> 60	<input type="checkbox"/> 61	<input type="checkbox"/> 62
Geschwister	<input type="checkbox"/> 63	<input type="checkbox"/> 64	<input type="checkbox"/> 65	<input type="checkbox"/> 66
Großvater (mütterl.)	<input type="checkbox"/> 67	<input type="checkbox"/> 68	<input type="checkbox"/> 69	<input type="checkbox"/> 70
Großmutter (mütterl.)	<input type="checkbox"/> 71	<input type="checkbox"/> 72	<input type="checkbox"/> 73	<input type="checkbox"/> 74
Großvater (väterl.)	<input type="checkbox"/> 75	<input type="checkbox"/> 76	<input type="checkbox"/> 77	<input type="checkbox"/> 78
Großmutter (väterl.)	<input type="checkbox"/> 79	<input type="checkbox"/> 80	<input type="checkbox"/> 81	<input type="checkbox"/> 82

andere Hauterkrankungen in der Familie (z.B. Psoriasis)

☐ 83 _____

andere chronische Erkrankungen in der Familie:

☐ 84 _____

3. ERKENNBARE EINFLUSSFAKTOREN

Einfluß von Klimawechsel auf die Neurodermitis:

85 ☐

Waschmittelunverträglichkeit (oder Weichspüler):

86 ☐

Einfluß der Kleidung auf die Neurodermitis:

87 ☐

Einfluß der Ernährung auf die Neurodermitis:

88 ☐

Einfluß der Jahreszeit auf die Neurodermitis:

89 ☐

4. BISHERIGE BEHANDLUNG

1 = ja; 2 = nein

Lokaltherapie:

Basissalben/-cremes

90 ☐

cortisonhaltige Salben/Cremes

91 ☐

Phytotherapie

92 ☐

Homöopathie

93 ☐

andere

94 ☐

Medikamente:

Cortison (int.)

95 ☐

Cyclosporin A (Sandimmun)

96 ☐

Azathioprin (Imurek)

97 ☐

Antihistaminika

98 ☐

Medikamente (Fortsetzung):

Aciclovir

99 ☐

Ganciclovir

100 ☐

Mg-Verla

101 ☐

Amphotericin B

102 ☐

Miconazol

103 ☐

Furosemid (Lasix)

104 ☐

Lanitop

105 ☐

andere

106 ☐

andere

107 ☐

Stationäre Aufenthalte oder Kuren wegen der Haut

108 ☐

wann:

wo:

-Fortsetzung Bogen 2-

Häufigkeit der Arztbesuche pro Jahr: ¹⁰⁹ ¹¹⁰ mal

Häufigkeit der Hautpflege:

Körper:

¹¹¹ ¹¹² mal/Woche bzw. ¹¹³ mal/Tag

befallene Stellen:

¹¹⁴ ¹¹⁵ mal/Woche bzw. ¹¹⁶ mal/Tag

Ölbäder:

¹¹⁷ ¹¹⁸ mal/Woche

Wird z.Zt. eine Diät durchgeführt ?

¹¹⁹ wenn ja, welche: _____

5. FAKULTATIVSYMPTOME

- ¹²⁰ Keratosis pilaris
- ¹²¹ frühzeitiger Krankheitsbeginn (im 1. Lebensjahr)
- ¹²² Neigung zu Hautinfektionen
- ¹²³ "atopische Winterfüße"
- ¹²⁴ Mamillenekzem
- ¹²⁵ Cheilitis
- ¹²⁶ rezidivierende Konjunktivitis
- ¹²⁷ doppelte Lidfalte infraorbital
- ¹²⁸ Keratokonus
- ¹²⁹ periorbitale Pigmentierung
- ¹³⁰ Faltenbildung am seitlichen Hals
- ¹³¹ auffällige Gesichtsblassheit oder -rötung
- ¹³² Juckreiz beim Schwitzen
- ¹³³ Unverträglichkeit von tierischer Wolle und Fett-lösern
- ¹³⁴ perifollikuläre Betonung
- ¹³⁵ Nahrungsmittelintoleranzen
- ¹³⁶ weißer Dermographismus
- ¹³⁷ roter Dermographismus

6. BESONDERHEITEN

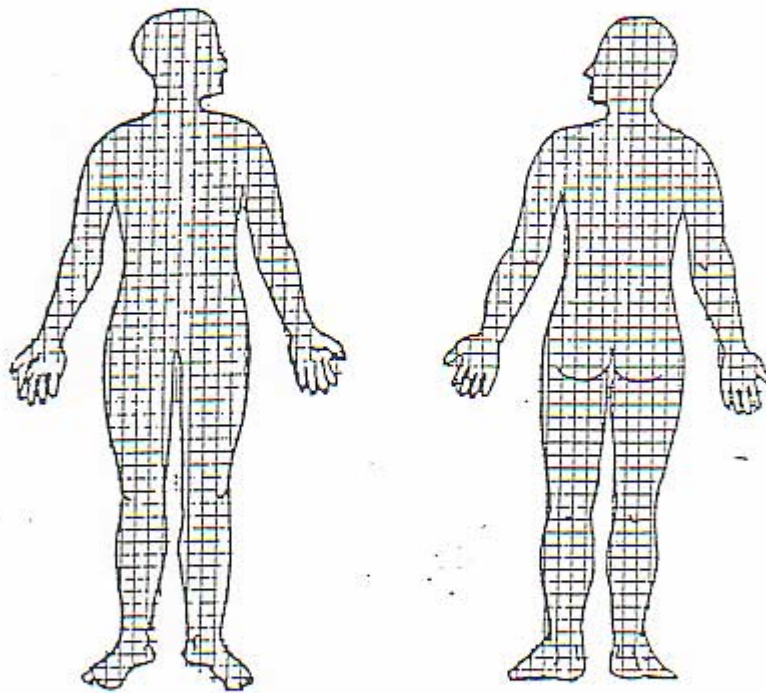
-Fortsetzung Bogen 2-

Diagnostikbogen

7. HAUTZUSTAND

Beschreibung: _____

Größe des Hautbefeils (Kästchen): ☐ 138 ☐ 139 ☐ 140 ☐ 141 ☐



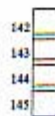
Schweregrad

Erythem:

Lichenifizierung:

Pusteln:

Exkoriationen:



1 = keine

2 = leichte

3 = mittlere

4 = schwere Hautveränderungen

9.2 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. U. Gieler für die Überlassung des Themas, sowie seiner engagierten Anleitung und der fortwährenden Bereitschaft, sich dieser Arbeit gedanklich und organisatorisch zu widmen.

Bei Herrn Dr. med. V. Niemeier möchte ich mich herzlich bedanken für die weitreichende Unterstützung in allen Bereichen der Studie, insbesondere im Bereich Immunologie.

Herrn Dr. J. Kupfer, tätig in der Abteilung Medizinische Psychologie der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, danke ich für die statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Bei den entscheidenden Personen im Zentrum für Pädiatrie, die alle klinisch-dermatologischen Untersuchungen zuzüglich der Datenerhebung im Rahmen Ihrer HTX-Nachuntersuchungen bei den Kindern ermöglichten, möchte ich mich für die nachhaltige Unterstützung bedanken. Im folgenden bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. J. Bauer und bei Frau Dr. med. Ulrike Krämer sowie den Schwestern des EKG's und der Herzsprechstunde.

Den MTA's Frau Christophis und Frau Peters, tätig in den Labors der Hautklinik möchte ich für ihre Anleitung und Unterstützung hinsichtlich der Serummessungen herzlich danken.

Herrn PD Dr.med. P.Oschmann, Frau Kühne, den MTA's des Liquorlabors und insbesondere der Kommilitonin Jasmin Tofighi möchte ich für die weitreichende Unterstützung bei der Planung und Ausführung der Zytokinmessungen meinen Dank aussprechen.

Frau Treäris von der Firma Pharmacia, Freiburg gilt mein Dank.

Frau Rothermel von der Becton Dickinson GmbH in Heidelberg, die uns freundlicherweise mehrere Einheiten des Vacutainer-Systems zukommen ließ, danke ich gleichfalls.

Sowohl die Fotodokumentation von 2 Studienkindern als auch das Einscannen der in dieser Arbeit vorhandenen Bilder wurde im Fotolabor unter der Leitung von Frau Erb durchgeführt, der ich deshalb ebenfalls danken möchte.

Schließlich danke ich allen Patienten und ihren Erziehungsberechtigten, durch deren Bereitschaft zur Mitarbeit diese Arbeit erst möglich geworden ist.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Passoth
Vorname	Peter René
Geburtsdatum	14.07.72
Geburtsort	Porz am Rhein
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1978 – 1982	Grundschule in Brauweiler
1982 – 1991	Abtei-Gymnasium Brauweiler
Juni 1991	Bestehen der Abiturprüfung

Zivildienst

01.08.91 – 31.10.92	Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde der Universität zu Köln, Funktionsbereich Elektro- enzephalographie
---------------------	--

Hochschulausbildung

18.10.93 – 21.07.95	Vorklinisches Studium Justus-Liebig-Universität in Gießen
16.10.95 – 16.07.99	Klinisches Studium Justus-Liebig-Universität in Gießen
25.10.99 – 24.09.00	Praktisches Jahr, Dermatologie als Wahlfach Justus-Liebig-Universität in Gießen
22.11.00	Bestehen der Ärztlichen Prüfung in Gießen